



Universidade Federal do
Recôncavo da Bahia

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA BAHIA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS, AMBIENTAIS E BIOLÓGICAS
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

THAINÃ CARINE DE FREITAS

CINOMOSE: RELATO DE CASO

CRUZ DAS ALMAS – BAHIA
MARÇO – 2017

THAINÃ CARINE DE FREITAS

CINOMOSE: RELATO DE CASO

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao Colegiado de Graduação de Medicina Veterinária do Centro de Ciências Agrárias, Ambientais e Biológicas da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia como requisito parcial para obtenção do título de Médico Veterinário.

Orientadora: Prof^a Dr^a Flávia Santin

CRUZ DAS ALMAS – BA

MARÇO – 2017

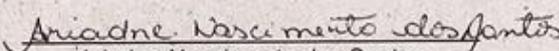
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA BAHIA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS, AMBIENTAIS E BIOLÓGICAS
COLEGIADO DE MEDICINA VETERINÁRIA
CCA106 – TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

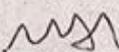
COMISSÃO EXAMINADORA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

THAINÃ CARINE DE FREITAS

CINOMOSE: RELATO DE CASO


Prof. DSc. Klávia Santin
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia


Ariadne Nascimento dos Santos
Universidade Federal da Bahia


Prof. DSc. Marcus Antônio Rossi Feliciano
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Cruz das Almas, 22 de março de 2017.

Autorizo a reprodução parcial ou total dessa obra para fins acadêmicos desde que citada a fonte.

Epígrafe

“Não sabemos o que somos, até vermos o que podemos fazer”.

Martha Grimes

Resumo

A cinomose é uma enfermidade viral e sistêmica, causada por um Morbillivírus da família Paramyxoviridae, altamente contagiosa. Possui alta taxa de letalidade, só ficando atrás da raiva, e afeta naturalmente cães não vacinados ou com falhas vacinais, podendo acometer também outros carnívoros e até alguns felinos, sendo o cão doméstico o principal hospedeiro. Acomete principalmente animais jovens, mas pode acometer todas as idades. É de ocorrência mundial e não tem predileção por sexo ou raça. Sua principal forma de transmissão é por meio de aerossóis com exsudato respiratório contendo o microrganismo e sua manifestação clínica pode atingir as vias respiratórias, gastrintestinais e neurológicas. O presente estudo relata um caso de cinomose em um canino doméstico, pitbull, fêmea, 6 meses de idade, atendida no Hospital Universitário de Medicina Veterinária da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia (HUMV – UFRB), Cruz das Almas, Bahia. A cadela apresentava corrimento ocular, anorexia, apatia, dispneia, tosse produtiva, diarreia, claudicação no membro anterior direito e episódios de convulsão. Ao exame hematológico foram detectados linfócitos reativos e o diagnóstico foi confirmado com base no esfregaço sanguíneo para pesquisa de Inclusão Viral, observando-se presença de Corpúsculo de Lentz. O tratamento foi realizado com base em terapia de suporte e sintomática e administração do antiviral ETNA.

Palavras - Chaves: Canino, *Morbilivírus*, Corpúsculos de Lentz, Convulsão.

Abstract

Distemper is a viral and systemic disease caused by a highly contagious Paramyxoviridae Morbillivirus. It has a high rate of lethality, only getting behind the rabies, and naturally affects unvaccinated or vaccinated dogs, and can also affect other carnivores and even some felines, with the domestic dog being the main host. It mainly affects young animals, but can affect all ages. It is worldwide and has no predilection for sex or race. Its main form of transmission is through aerosols with respiratory exudates containing the microorganism and its clinical manifestation can reach the respiratory, gastrointestinal and neurological routes. The present study reports a case of canine distemper in a domestic canine, pitbull, female, 6 months old, attended at the University Hospital of Veterinary Medicine of the Federal University of Recôncavo da Bahia (HUMV - UFRB), Cruz das Almas, Bahia. The bitch had ocular discharge, anorexia, apathy, dyspnoea, productive cough, diarrhea, lameness in the right anterior limb and episodes of seizure. At the hematological examination, reactive lymphocytes were detected and the diagnosis was confirmed based on the blood smear to investigate Viral Inclusion, observing the presence of Lentz Corpuscle. Treatment was based on supportive and symptomatic therapy and administration of the antiviral ETNA.

Key Words: Canine, *Morbillivirus*, Lentz Corpuscles, Seizure.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

UFRB: Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

HUMV: Hospital Universitário de Medicina Veterinária

CDV: Canine Distemper Vírus

CC: Cinomose Canina

ECP: Efeito Citopático

nm: Nanômetro

PI: Pós-Inoculação

SNC: Sistema Nervoso Central

IgG-VCC: Imunoglobulina G - Vírus da Cinomose Canina

IL-1: Interleucina1

RT-PCR: Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction

ELISA: Enzyme Linked ImmunonoSorbent Assay (Ensaio de Imunoabsorção Enzimática)

ITFC: Corante Isoticionato de Fluoresceína

mg: Miligramas

mL: Mililitro

Kg: Quilo

VO: Via Oral

IV: Intravenosa

IM: Intramuscular

EV: Endovenosa

DMSO: Dimetil-Sulfóxido

VVM: Vírus vivo modificado

Mpm: Movimentos por minuto

Bpm: Batimentos por minuto

ETNA: Fosfato Dissódico de Citidina

SRD: Sem Raça Definida

LISTA DE SÍMBOLOS

% - Porcentagem

° - Graus

® - Marca Registrada

LISTA DE TABELAS

Página

Tabela 1: Hemograma – Canino 6 meses de idade (25.11.15) ----- 47

Tabela 2: Hemograma – Canino 8 meses de idade (15.01.16) ----- 48

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1 - Ilustração representando um vírion de CDV (Canine Distemper Vírus).	16
Figura 2 - Ilustração gráfica da fase inicial da patogenia da Cinomose Canina.	21
Figura 3 - Ilustração gráfica da fase de disseminação da cinomose canina.	22
Figura 4 - Fotografia de um canino com 5 meses de idade infectado pelo CDV, apresentando secreção mucopurulenta (seta) com conseqüente blefarite.	27
Figura 5 - Fotografia de um cão com cinomose apresentando dermatite.	28
Figura 6 - Fotografia de cão com cinomose durante crise convulsiva.	30
Figura 7 - Fotomicrografia de células apresentando inclusão de Lentz (setas) em um cão com cinomose.	33
Figura 8 - Fotomicrografia da inclusão viral em um neutrófilo segmentado (seta) em um canino com cinomose. Aumento de 1000x.	37
Figura 9 - Fotomicrografia de corte histológico de bexiga evidenciando o corpúsculo de inclusão intra-citoplasmático (setas) nas células de transição no epitélio vesical em um cão infectado com o CDV.	38
Figura 10 – Fotografia de animal após crise convulsiva.	49

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVOS	14
3. REVISÃO DE LITERATURA	15
3.1 ETIOLOGIA	15
3.2 EPIDEMIOLOGIA	17
3.3 TRANSMISSÃO	19
3.4 PATOGENIA	20
3.5 SINAIS CLÍNICOS	25
3.6 DIAGNÓSTICO	31
3.6.1 Diagnóstico diferencial	38
3.7 TRATAMENTO	39
3.8 PROFILAXIA	42
3.9 PROGNÓSTICO	44
4. CASUÍSTICA E RESULTADOS	45
4.1 Histórico e Anamnese	45
4.2 Exame físico	46
4.3 Conduta clínica	46
5. DISCUSSÃO	50
6. CONCLUSÃO	54
7. REFERÊNCIAS	55

1. INTRODUÇÃO

A cinomose é uma enfermidade infectocontagiosa, de origem viral e não zoonótica que acomete, sobretudo, o cão doméstico, podendo contaminar também diversos carnívoros como raposas, furões, lobos e ainda alguns felinos como tigres, leopardos, guepardos e leões (NORRIS et al., 2006), apresentando assim, segundo Martins et al. (2009), uma alta taxa de morbidade. Sendo os cães domésticos, incluindo também selvagens, importantes e principais reservatórios naturais (GREENE & VANDEVELDE, 2012).

Com mortalidade variando bastante entre as espécies acometidas (APPEL & SUMMERS, 1995), a doença é considerada o principal motivo de episódios de convulsão em cães com menos de seis meses de idade (ETTINGER; FELDMAN, 1997) e tem maior predileção por animais jovens (GREENE & APPEL, 2006), embora animais de todas as idades possam ser acometidos. Gebara et al. (2004), afirma que a enfermidade é menos letal apenas que a raiva canina.

Trata-se de uma doença imunossupressora multissistêmica grave e de importância mundial. Segundo Lan et al. (2006), há registros de focos epidêmicos tanto em cães não vacinados, quanto vacinados. No Brasil, em animais de companhia, há registro de disseminação da doença desde 1944 (PINTO 1944, apud BLANCOU, 2004).

O agente causador da cinomose é um vírus CDV (Canine distemper vírus): Cinomose Canina Vírus (SAWATSKY et al., 2011). O CDV pertence à família Paramyxoviridae e subfamília Paramyxovirinae. Seu gênero é o Morbillivirus (RNA-vírus) e é de ordem Mononegavirales (AMUDE et al., 2007; LÚCIO et al., 2014).

O vírus possui envelope protéico e a sua carga infectante pode ser facilmente destruída pelo calor, detergentes, dessecação, desinfetantes comuns, luz ultravioleta, além de solventes lipídicos (ETTINGER et al., 2004; NELSON et al., 2006). O vírus é destruído por temperaturas de 50 a 60°C no tempo de 30 minutos, aumenta sua sobrevivência em temperaturas razoavelmente frias e à - 65°C sobrevive em torno de sete anos (GREENE & VANDEVELDE, 2012). Segundo Sherding (2003), o agente infectante se torna instável no ambiente, conseguindo sobreviver somente poucas horas e fora do hospedeiro, não mais que alguns dias.

Com manifestações respiratórias, gastroentéricas, neurológicas, oftálmicas e também dermatológicas (APPEL, 2010), não há predileção por raça, idade ou sexo. Os sinais neurológicos geralmente surgem durante o acometimento sistêmico ou após a cura dos primeiros sintomas (GAMA, 2007). De acordo com Appel (2010), ao se desenvolver doença sistêmica grave e/ou do sistema nervoso, têm-se mortalidade em torno de 50%. Apesar de não ser uma enfermidade relacionada com sazonalidade, é perceptível o maior acometimento no inverno (AMUDE et al., 2007; DIAS et al., 2012; LÚCIO et al., 2014).

A partir de excreções e secreções corpóreas provenientes de animais infectados têm-se a transmissão do vírus, que se dá por meio de aerossóis e gotículas infectantes (HEADLEY et al., 2012). Deem et al. (2000), afirma ter sido documentada a infecção via transplacentária em cães domésticos.

Os sinais clínicos variam de acordo com o poder de virulência da estirpe viral, bem como, resposta do hospedeiro e idade dos cães. O vírus faz a replicação no tecido linfóide, se apresentando de forma aguda com febre transitória. Os demais sinais incluem os sistemas respiratório, oftálmico, gastrointestinal, tegumentar e nervoso e são variados (AMUDE et al., 2006; MARTINS et al., 2009; SILVA et al., 2015).

Geralmente o diagnóstico é feito com base na anamnese, exame clínico e por intermédio de exames complementares. Pode ser utilizados esfregaços das mucosas vaginal, nasal e conjuntival, além do esfregaço sanguíneo para visualização de corpúsculos de inclusão de Lenz (GEBARA, 2004; MARTINS, 2009). De acordo com Curti et al. (2012), os resultados podem variar, uma vez que vai depender muito da fase de infecção e dos níveis de anticorpos do paciente, o que com essa imprevisibilidade, pode tornar o diagnóstico do tipo inconclusivo e consequentemente aumentar a transmissão para outros cães.

O tratamento não é específico e é realizado com base na terapia de suporte e sintomática, através da administração de antibióticos, anticonvulsivantes, corticóides, estimulantes do apetite, antivirais, entre outros, utilizados conforme as necessidades do paciente. Antiviral como o ETNA auxilia na recomposição do nervo periférico lesado, quando há acometimento do SNC e vem sendo bastante utilizado em clínicas e hospitais veterinários devido ao seu eficiente resultado.

Sendo a cinomose uma doença de distribuição mundial, o presente trabalho foi realizado no intuito de auxiliar num melhor entendimento acerca do seu desenvolvimento e transmissão, que se faz necessário para o aperfeiçoamento de medidas que impeçam a sua disseminação e auxiliem no controle. Bem como conhecer os métodos de diagnóstico que são ferramentas importantes na identificação da enfermidade favorecendo um direcionamento mais precoce do tratamento, contribuindo para uma possível recuperação do animal.

2. OBJETIVOS

- Relatar um caso clínico de um canino doméstico acometido por cinomose, atendido no HUMV da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, bem como realizar revisão de literatura atualizada acerca da enfermidade.
- Esclarecer os aspectos clínicos patológicos da enfermidade, proporcionando assim, um melhor conhecimento dos seus sinais clínicos e métodos de identificação, buscando a obtenção de um diagnóstico o mais precoce possível, no intuito de favorecer uma resposta rápida e eficaz ao tratamento.
- Elucidar todo o desenvolvimento da enfermidade, no intuito de favorecer o bem estar e prevenção dos animais acometidos pela enfermidade, tendo em vista a importância dessa doença na área de clínica médica de pequenos animais.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 ETIOLOGIA

O agente etiológico causador da cinomose é um RNA-vírus pertencente à ordem Mononegavirales e família Paramyxoviridae. Seu gênero é o Morbillivirus e o vírus CDV (Canine distemper vírus): Cinomose Canina Vírus tem característica pantrópica, atingindo e infectando células de vários sistemas do organismo do animal (MARTINS et al., 2009).

De acordo com Martins et al. (2009), a primeira aparição do vírus foi no início do século XX e embora seus estudos não tenham sido aceitos de imediato pela comunidade científica, devido a atribuição do vírus ao papel patogênico da Bordetella bronchiseptica, só após os escritos de Laidlaw & Dunkin (1926), a enfermidade foi aceita como sendo de origem viral, devido a apresentação dos ferrets (*Mustelaputorius furo*), como sendo susceptíveis à infecção pelo vírus.

O vírus possui apenas um sorotipo, no entanto há cepas biologicamente distintas, sendo algumas menos virulentas, levando a manifestações leves, outras mais virulentas, ocasionando manifestações agudas graves (REZENDE et al., 2009). Se tratando de aspecto morfológico e antigênico, o agente se encontra estritamente relacionado ao vírus do sarampo humano e da peste bovina (LÚCIO et al., 2014).

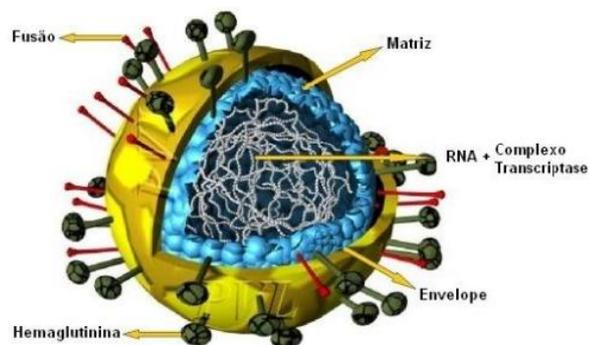
É um vírus de RNA, de forma esférica ou filamentosa, seu genoma é composto de fita simples e não segmentado, envelopado, de polaridade negativa, contendo capsídeo de simetria helicoidal e 6 genes que codificam 8 proteínas virais, sendo duas não estruturais e seis proteínas estruturais (LAMB & KOLAKOFSKY, 2001). É um RNA-vírus grande, conferindo 150 a 350 nm (BRAZ, 2009). Segundo Almeida et al. (2009), o vírus tem tropismo por linfócitos, o que acarreta em imunossupressão e infecções secundárias.

Quanto à morfologia, as proteínas estruturais são: 3 internas (L, N, P) e 3 inseridas no envelope (M, H, F). Responsável pela proteção do material genético temos a proteína N que é o nucleocapsídeo, enquanto representando o complexo polimerase temos as proteínas L e P, envolvidas na transcrição e replicação do RNA viral. A proteína M (matriz) tem importância na maturação viral, funcionando como conectora

das glicoproteínas de superfície ao nucleocapsídeo. Ao mesmo tempo que, cumprindo papéis importantes na patogenia da enfermidade, têm-se as proteínas F (fusão) e H (Hemaglutinina), sendo F responsável pela fusão do vírus à célula do hospedeiro e H a responsável pela adsorção, sendo esta, bastante variável, pois, além de estar envolvida na indução da resposta imunológica do hospedeiro, é a principal responsável pela diversidade antigênica do vírus CDV (ORSINI; BONDAN, 2008).

Externamente, a estrutura (Figura 1) é circundada por uma bicamada lipídica, chamada de envelope, que tem origem da membrana celular proveniente da célula do hospedeiro. Essa estrutura possui duas glicoproteínas responsáveis pela absorção e fusão viral, chamadas Hemaglutininas e Fusão simultaneamente, ambas medindo 8 e 12nm na superfície respectivamente (LAMB & KOLAKOFSKY, 1996).

Figura 1: Ilustração representando um vírion de CDV (Canine Distemper Vírus).



Fonte: <http://www.virology.net/garryfavweb13.html#Morb> (Último acesso em 22.11.16)

Braz (2009) afirma que o VDC possui alta citopatogenicidade que é evidenciada pelo efeito citopático (ECP), que inclui sincício, arredondamento celular, inclusão citoplasmática e intranuclear, apoptose e citólise. E a replicação destes nas células propicia a formação de células gigantes com inclusões eosinofílicas intracitoplasmática e intranuclear. Inclusões estas que passam a existir no citoplasma num período entre 24 e 48 horas PI, fundamentando-se de uma massa de cobertura do nucleocapsídeo, muito semelhante ao complexo de Golgi, consistindo de material granular intercalado com sistema de vesículas e túbulos. De

acordo com Braz (2009), após o tempo de aproximadamente 48 horas do início da contaminação, essa estrutura sem as vesículas e possuindo microvilos, devido ao mecanismo de defesa, é expulsa da célula e após 60 horas há uma acentuada formação das microvilosidades que ocorrem depois da fusão celular. Após a formação do sincício ocorrem inclusões intranucleares eosinofílicas que consistem de uma extensão rigorosa do nucleocapsídeo sem o material granular em associação com a forma citoplasmática.

O patógeno é destruído por temperaturas de 50 a 60°C no tempo de 30 minutos, aumentando sua sobrevivência em temperaturas razoavelmente frias e à - 65°C sobrevive em torno de 7 anos (GREENE & VANDEVELDE, 2012). Segundo Sherding (2003), se torna instável no ambiente, conseguindo sobreviver somente poucas horas e fora do hospedeiro não mais que alguns dias. Sua carga infectante pode ser facilmente destruída pelo calor, detergentes, dessecação, desinfetantes comuns, luz ultravioleta e solventes lipídicos (ETTINGER et al., 2004; NELSON et al., 2006).

3.2 EPIDEMIOLOGIA

A cinomose é uma doença considerada de distribuição mundial, que acomete várias espécies de carnívoros, mas sendo o cão doméstico o mais acometido e o reservatório do vírus (NELSON & COUTO 2010; DIAS et al., 2012). Segundo Martins et al. (2009), é mundialmente importante por apresentar alta morbidade.

Além do cão doméstico, Norris et al. (2006) afirmam acometer outros carnívoros como raposas, furões e lobos e ainda alguns felinos como tigres, leopardos, guepardos e leões. Mangia et al. (2011), afirmam que a presença do vírus também acomete mamíferos marinhos da ordem Pinnipedia e da Família descrita como Phocidae (focas), assim como animais que pertencem a ordem Artiodactyla (Família Tayassuidae) como o caititu e primatas pertencentes à Família *Cercopithecidae*. Para Armstrong & Anthony (1942 apud MARTINS et al, 2009), novas espécies ainda podem ser descobertas. No Brasil, a enfermidade é endêmica e de acordo com Oliveira et al. (2009), representa até 6% de todas as ocorrências clínicas notificadas em cães.

Não há registros de predisposição por sexo ou por raça, no entanto, filhotes e cães jovens são mais acometidos (MARTINS; LOPES; FRANÇA, 2009). Sendo a maior incidência em animais de dois a seis meses de idade, justificado pela interrupção da imunidade passiva da mãe para o filhote, principalmente quando estes não estão em dias com os protocolos vacinais (HASS et al., 2008), ou até vacinação inadequada e exposição ao vírus (MARTINS et al., 2009; CURTI et al., 2012; DIAS et al., 2012).

Silva et al. (2007) relatam que há registros de focos epidêmicos em cães vacinados devido à inadequada vacinação. Greene (2012) afirma que surtos têm ocorrido em todo o mundo relacionado com intervalos inadequados na periodicidade da mesma.

Apesar de se tratar de uma doença não zoonótica, estudos experimentais realizados por Nicolet (1931), demonstram que a infecção humana pelo CDV foi descrita na forma assintomática e sugere-se a participação do agente em algumas doenças, como a exemplo da esclerose múltipla (SUMMERS & APPEL, 1994; SIPS et al., 2007).

Os animais infectados, seja na forma sintomática ou assintomática da doença, têm importância na cadeia epidemiológica como importante fonte de contaminação para animais susceptíveis, onde a via de transmissão se dá por meio de gotículas infectantes de aerossóis oriundas de excreções e secreções de animais contaminados (ETTINGER et al., 2004; NEGRÃO et al., 2007).

De acordo com Negrão (2006), mesmo sendo uma doença de ocorrência mundial, vários países têm diminuído a taxa de ocorrência da doença clínica devido a vacinação regular de boa parte da população, havendo relatos apenas de focos esporádicos.

Apesar de não haver relação com sazonalidade, é notável o maior acometimento dos animais no período do inverno (AMUDE et al., 2007; DIAS et al., 2012; LÚCIO et al., 2014), devido, entre outros fatores, à sobrevivência do vírus no meio ambiente, ou seja, maior afinidade com ambientes frios, além de ser uma estação propícia ao aglomerado de animais, favorecendo uma maior disseminação do CDV (MONTI, 2004).

3.3 TRANSMISSÃO

- Fonte de infecção

Conforme Gebara (2004), a principal fonte de infecção, assim como o principal reservatório do vírus é o cão doméstico, sendo estimado que 25 a 75% dos animais susceptíveis à infecção desenvolvem a forma assintomática, eliminando o vírus no ambiente. Monti (2004) acrescenta que os animais silvestres também representam fontes importantes da infecção pelo CDV.

Torna-se propício à disseminação da cinomose, o ambiente coletivo, em que cães são mantidos em grupos, a exemplo dos canis, clínicas, abrigos, Pets shops, entre outros, tornando assim mais rápida a dispersão (SANTOS, 2006). Isso corrobora a afirmação de Blancou (2004), quando afirma que a primeira vez em que a transmissão foi evidenciada, em 1844, foi pelo contato de secreção entre animais contaminados e saudáveis.

- Vias de eliminação

Os animais doentes eliminam o agente por meio de excreções corporais, podendo ser ou não sintomatológicos (MARTINS; LOPES; FRANÇA, 2009).

- A transmissão

A transmissão da cinomose ocorre por contato direto, principalmente por aerossóis e gotículas contaminadas, bem como contato com materiais biológicos e fômites contendo secreções respiratórias, conjuntivais, de urina e fezes, oriundos de contactantes contaminados. O contágio acontece principalmente pelas vias aéreas, por meio da inalação e há uma incidência maior em locais com exacerbada densidade ou circulação de cães (DIAS et al., 2012). Segundo Santos (2006), o vírus pode ser eliminado no ambiente por até 60-90 dias posteriormente à infecção, mas ocorre principalmente na fase aguda, de 1 a 2 semanas. Nelson & Couto (2001), afirmam

ainda que os animais que apresentam os sinais da infecção restritamente ligados ao sistema nervoso, o vírus geralmente não é eliminado para o meio ambiente.

A transmissão ainda pode ocorrer por via transplacentária, que segundo Deem et al. (2000) têm sido freqüentemente documentada em cães domésticos, tratando-se de uma fonte rara em cães jovens (BIRCHARD; SHERDING, 2003). A infecção por essa via pode acontecer após 60 a 90 dias da contaminação da fêmea (MARTINS et al., 2009; NELSON e COUTO, 2010). De acordo com Amude et al. (2007), o período de incubação relacionado com o surgimento dos sinais clínicos pode variar de 14 a 18 dias.

Greene (2006), afirma que durante as primeiras 4 a 6 semanas de vida, o filhote contaminado pode apresentar sinais neurológicos e que aqueles que forem infectados no útero e que sobreviverem a infecção, poderão sofrer constantemente uma imunodeficiência ligada a danos em órgãos linfóides.

3.4 PATOGENIA

A cinomose é uma enfermidade multissistêmica grave, de importância mundial e inferior somente à raiva canina em relação aos níveis de mortalidade e morbidade (GEBARA et al., 2004; SILVA et al., 2005; ETTINGER, 2005).

De acordo com Borba et al. (2002), estima-se que quase metade dos animais recém-nascidos e também aqueles inadequadamente vacinados não resistem ao entrar em contato com o vírus pela primeira vez, devendo-se ao fato de não possuírem os títulos de anticorpos neutralizantes adequados contra o agente. A outra metade pode tornar-se infectada, podendo desenvolver a fase crônica da doença ao chegar à idade adulta.

A gravidade da doença, tão quão a patogênese, são influenciadas pela carga infectante, pela idade do animal e resposta imunológica do hospedeiro (BIRCHARD, 2008). Monti (2004) elucida que a porta de entrada mais comum para o desenvolvimento da doença é a respiratória, mas pode ocorrer também pela via digestiva ou conjuntival, por meio do contato direto. Mangia (2008) afirma que o vírus, que se propaga por meio de aerossóis, após a inalação é fagocitado pelos

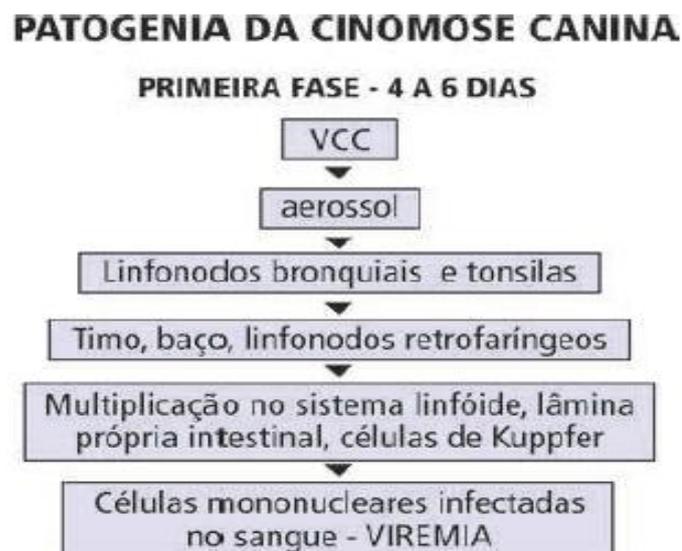
macrófagos do trato respiratório superior e após o tempo de 24 horas é carregado aos linfonodos faríngeos e bronquiais pelo sistema linfático e para as tonsilas palatinas, onde ocorre a replicação. Após multiplicação inicial, o vírus se dissemina por meio das células mononucleares circulantes para os tecidos linfóides sistêmicos como o baço, timo, linfonodos mesentéricos e medula óssea.

Pode se multiplicar também no tecido linfático associado à lâmina própria do estômago, intestino delgado e fígado (células de kupfer), onde se multiplicam, causando uma viremia primária (SUMMERS & APPEL, 1994). De acordo com Barbosa et al. (2011), haverá nesses locais, infecção dos linfócitos maduros promovendo apoptose e por conseguinte, queda da imunidade (Figura 2).

Essa multiplicação viral no tecido linfóide além de acarretar em imunossupressão, contribui para o desenvolvimento de infecções secundárias oportunistas, o que é considerado fator importante no diagnóstico da doença e a principal causa de morte (GREENE & APPEL, 2006).

A crescente e ampla proliferação do vírus nos órgãos linfóides leva ao primeiro pico febril entre o segundo e sexto dia, resultando em linfopenia, resultado dos danos virais nas células linfóides, comprometendo as células T e B (MORO & VASCONCELOS, 1998; GREENE, 2006).

Figura 2: Ilustração gráfica da fase inicial da patogenia da Cinomose Canina.



Fonte: Adaptado de GREENE e VANDEVELDE, 2012.

Em seguida, o vírus propaga-se pela via sanguínea para os tecidos epiteliais do trato respiratório, gastrintestinal e geniturinário no período de oito a dez dias pós-infecção, podendo além de ser pela via hematogena, ser pelo líquido, a depender da resposta celular ou humoral do cão, após viremia. Logo após atinge o SNC causando a doença desmielinizante (VANDEVELDE & ZURBRIGGEN, 2005). Greene & Appel (2006) afirmam que após a disseminação para os tecidos epiteliais, acontece a eliminação viral, em cães sintomáticos ou não (Figura 3).

Em um animal com níveis intermediários de resposta imune celular e humoral mediada por células e com títulos de anticorpos que aparecem tardiamente, 14 dias após a infecção podem livrar-se do vírus e não apresentar os sinais clínicos da enfermidade. Os anticorpos específicos IgG-VCC são hábeis em neutralizar o vírus extracelular e assim evitar sua proliferação intercelular, contudo, a magnitude da doença é contrariamente proporcional a titulação de anticorpos. Logo, cães com elevada resposta imune terão menor dispersão viral e, conseqüentemente, ausência de doença clínica. A elevada taxa de anticorpos tem a capacidade de acabar com o vírus da maioria dos tecidos, com algumas exceções como: neurônios, tecido uveal e tegumentar, como coxim plantar e espelho nasal (GREENE & VANDEVELDE, 2012). Segundo Amude et al. (2007), a penetração no SNC depende da intensidade da viremia.

Figura 3: Ilustração gráfica da fase de disseminação da cinomose canina.



Fonte: Adaptado de GREENE e VANDEVELDE, 2012.

- Infecção do Sistema nervoso Central

O nível de comprometimento do SNC também depende da estirpe viral, idade e da imunocompetência do animal afetado (GEBARA et al., 2004), tendo o cão não-vacinado e os filhotes uma maior predisposição (SILVA et al., 2007).

A forma como o vírus penetra e se dissemina no SNC ainda é pouco elucidada, mas acredita-se que a invasão ocorra por via hematogena, por meio de células migratórias infectadas que atravessam a barreira hematoencefálica (SILVA, 2009). Beineke et al. (2009), colocam que outra teoria sugerida por vários autores é de que o CDV chega ao SNC pelo líquido cefalorraquidiano, considerando que na maioria das ocasiões as lesões ocorrem no encéfalo.

O vírus pode penetrar o SNC por vários sítios de entrada e acredita-se que o primeiro componente do sistema a sofrer a infecção seja o endotélio vascular, onde logo após, o vírus passa pelos astrócitos até atingir os neurônios (GEBARA et al., 2004).

Segundo Silva (2009), acredita-se que em todos os casos dessa enfermidade o vírus atinja o SNC, mesmo que o cão não apresente os sinais neurológicos. Nos casos em que há um progresso dos sinais sistêmicos para manifestação neurológica, o autor ainda afirma que provavelmente ocorreu falha na resposta imune do hospedeiro em expulsar o vírus que atingiu o cérebro. Em outras palavras, Nelson & Couto (2006) explicam que a maioria dos cães desenvolvem essa infecção no SNC, mas apresentarão os sinais clínicos neurológicos somente os animais que tem baixa ou nenhuma resposta de anticorpos.

Braz (2009) afirma que quando isso acontece, a encefalite torna-se causa comum de morte nos cães infectados. A desmielinização multifocal é considerada uma característica estável na fase aguda da infecção e pode ser induzida pela presença do vírus nas células nervosas. Essa ligação pode estar relacionada a mudanças na conformação das proteínas virais N e M após interação com diferentes determinantes moleculares ou pode estar relacionado com a proteína viral H das amostras neurovirulentas que são mais eficientes em mediar a infecção em neurônios, justificado pela sua maior afinidade com os receptores dessas células.

Gebara et al. (2004) define como meningoencefalomielite desmielinizante a manifestação da doença neurológica. Segundo Orsini & Bondan (2008), a infecção pelo vírus pode causar desmielinização em diferentes regiões do SNC.

Em suma, a desmielinização corresponde ao processo de remoção de bainhas de mielinas previamente formadas, sendo resultado de diversos eventos patológicos que atingem o organismo, como intoxicações, infecções, desordens metabólicas e funcionais, inflamações e lesões mecânicas. E pode ocorrer de duas formas: Desmielinização primária, causada por um dano direto da mielina ou das células mielínogênicas e desmielinização secundária, que através de lesão axonal promove a degeneração mielínica como efeito secundário (HARTMANN et al., 2007).

Seehusen et al. (2007) afirmam que, embora haja controvérsias, a desmielinização na fase neurológica da CC é considerado um processo bifásico, que é explicado por Vandeveldel & Zurbriggen (2005) quando afirmam que a fase inicial se dá pela ação direta do vírus sobre as células do SNC, a exemplo dos neurônios e células da neuroglia e como efeito secundário, degeneração dos oligodendrócitos.

Outra explicação para a desmielinização é a apoptose neuronal e glial, que está presente na mielina da substância branca e cinzenta em cães com cinomose e está presente de forma comum nas lesões agudas e crônicas. Haverá uma apoptose mais excessiva quando a desmielinização for mais intensa, sendo esse processo considerado um mecanismo de defesa, uma vez que as células que morrem nos manguitos perivasculares evitam espalhar elementos nocivos no tecido do sistema nervoso, o que ampliaria a lesão (MORO et al., 2004).

Existem dois tipos de desmielinização, a aguda e crônica. A desmielinização aguda é caracterizada pela formação de lesões sem a infiltração mononuclear, onde apresenta vacuolização da mielina, acompanhada de extensa proliferação e hipertrofia de astrócitos, com presença de inclusões virais no citoplasma e núcleo. Já a crônica, proporciona severa desmielinização e além da intensa reação astrocitária, apresenta dispersão de células inflamatórias pelo parênquima nervoso e presença de manguitos perivasculares previamente formados por plasmócitos, monócitos e linfócitos (MONTIGOMERY, 1994; VANDEVELDE; ZURBRIGGEN, 2005).

Summers et al. (1979) relatam que na fase aguda a desmielinização seja causada pela ação direta do vírus a diferentes tipos celulares, como neurônios ou as células da glia, entre eles: astrócitos, células endoteliais, micróglia e células de Schwann, que poderiam causar a degeneração dos oligodendrócitos como resultante de um efeito secundário. A replicação do vírus nas células gliais também é indicada como uma possível causa desse tipo de desmielinização, sendo apto a responder rapidamente a uma grande variedade de estímulos, desenvolvendo assim, funções inflamatórias como a apresentação de antígenos e liberação de toxinas e citocinas que podem estar envolvidas na formação de lesões desmielinizantes.

Na desmielinização crônica, a presença de antígenos no SNC promove a disseminação e ação de células inflamatórias como linfócitos, plasmócitos e macrófagos, que podem originar a degeneração mielínica (SUMMERS et al., 1979; ORSINI & BONDAN, 2008). Segundo Schimada et al. (1998), os astrócitos são o principal tipo celular contaminado pelo vírus e apresentam função importante na desmielinização, uma vez que eles reagem vigorosamente à uma ampla variedade de injúrias ao SNC, ativando genes para a produção e liberação de uma gama de elementos como citocinas e fatores tróficos.

De acordo com Grone et al. (2000), a IL-1 tem importância na patogenia de todos os tipos de lesões neurológicas causadas pelo CDV, pois é responsável por estimular a proliferação de astrócitos que dão início às lesões, como as encontradas na cinomose não inflamatória subaguda, o que demonstra a astrogliose reativa.

3.5 SINAIS CLÍNICOS

A cinomose é uma enfermidade multissistêmica e progressiva e seu agente viral se replica no tecido linfóide, se apresentando de forma aguda com febre transitória, que apresenta de início, até o 7º dia, um primeiro pico febril, sem sinais evidentes da doença. Essa temperatura pode chegar de 39,5 °C a 41 °C (HOSKINS, 2008). A temperatura retorna ao normal durante o período entre o 7º e 14º dia, mas após esse tempo ocorre mais um pico febril e é quando os sinais tornam-se evidentes, onde seguido deste segundo pico febril o animal infectado apresenta depressão, apatia e desidratação (SHERDING, 2003).

Os cães infectados podem apresentar sinais clínicos variados, que inclui manifestações respiratórias, gastrointestinais e neurológicas, podendo ainda apresentar comprometimento tegumentar, oftalmológico, entre outros. A imunossupressão facilita o surgimento de infecções bacterianas secundárias, que são responsáveis pela elevada taxa de mortalidade (AMUDE et al., 2006; MARTINS et al., 2009; SILVA et al., 2015). Geralmente há depressão e anorexia (MONTI, 2004) e os sinais típicos ocorrem mais comumente em animais com imunossupressão pelo CDV (SHERDING, 2003).

O animal pode apresentar alterações nesses sistemas simultaneamente, sequencialmente ou isoladamente (SILVA et al., 2009). Alguns sinais em ocorrência simultânea podem ajudar no diagnóstico, como por exemplo, distúrbios neurológicos combinados com febre, diarreia, e corrimento ocular e a mioclonia que é patognomônico da doença (TUDURY, 1997).

O período de incubação para o aparecimento dos sinais clínicos varia de 14 a 18 dias (AMUDE et al., 2007). Segundo Quinn (2005), pode estender-se por quatro semanas ou mais, quando os sinais nervosos aparecem sem destaque prévio.

De acordo com Quinn (2005), a duração e gravidade da doença são influenciadas pelo estado imunológico do hospedeiro, bem como, a rapidez da resposta imunológica à infecção. Com base nisso, Gama (2005) afirma que se os animais forem previamente imunizados, pode-se evitar a progressão do vírus ainda no tecido linfóide, evitando assim a disseminação para outros órgãos.

Quando há envolvimento do sistema digestório, têm-se inflamação da mucosa do intestino e estômago, causando respectivamente enterite e gastrite, com consequentes episódios de vômito, com diarreia que pode ser mucosanguinolenta e perda de peso, podendo levar a desidratação dos animais (MARTINS et al., 2009; DIAS et al., 2012; SILVA et al., 2015). Sonne (2009) afirma ainda que a enterite pode ser mucosanguinolenta.

Quando há envolvimento do sistema respiratório e este está associado à baixa imunidade do paciente, pode propiciar o aparecimento de pneumonia intersticial, evoluindo para uma broncopneumonia generalizada por infecção bacteriana, frequentemente causada pela *Bordetella bronchiseptica* (NELSON & COUTO,

2010), que aproveita a imunodepressão causada pelo CDV para se multiplicar (HOSKINS, 2008). Como consequência haverá tosse úmida e produtiva, crepitação pulmonar, taquipnéia, dispnéia e febre (AMUDE et al., 2006; SILVA et al., 2007; CARVALHO et al., 2012; DIAS et al., 2012). Os cães infectados ainda podem apresentar secreções nasais e oculares (Figura 4) (LÓPEZ, 2007).

Figura 4: Fotografia de um canino com 5 meses de idade infectado pelo CDV, apresentando secreção mucopurulenta (seta) com conseqüente blefarite.



Fonte: SONNE et al., 2008.

Os sinais clínicos cutâneos são marcados por dermatite (Figura 5) com vesículas e pústulas, principalmente abdominais e hiperqueratose nasal e nos coxins digitais (AMUDE et al., 2006; CARVALHO et al., 2012; SILVA et al., 2015). Com relação ao sistema oftalmológico, nota-se intensa predisposição para o aparecimento de uveíte, neurite óptica, retinocoroidite, cegueira repentina, deslocamento e degeneração de retina e nistagmo. Pode haver comprometimento da glândula lacrimal que causa conseqüentemente a ceratoconjuntivite seca, culminando em desconforto e

diminuição da produção aquosa, destacado por gordura e muco (NELSON e COUTO, 2010).

Figura 5 – Fotografia de um cão com cinomose apresentando dermatite



Fonte: Diniz (2009)

Há também as manifestações clínicas menos comuns como a hipoplasia do esmalte dentário, infectado antes da erupção dos dentes permanentes, comumente encontrado em cães neonatos (MARTINS et al., 2009; DIAS et al., 2012; SILVA et al., 2015).

Monti (2004) relata que metade dos cães acometidos apresenta os sinais sistêmicos antes ou simultaneamente com sinais neurológicos e que mesmo aqueles animais que sobrevivem aos sinais sistêmicos depois de um tempo podem apresentar seqüelas neurológicas da enfermidade.

A recuperação do animal à infecção está ligada a imunidade a longo prazo e associada a interrupção da replicação pelo CDV. E fatores como exposição do animal à cepa virulenta; carga infectante elevada e/ou imunossupressão pode tornar a proteção do animal comprometida (GREENE, 2006).

- Sinais Clínicos da doença neurológica

Cães com imunodeficiência e os animais jovens freqüentemente desenvolvem necrose neuronal (GEBARA et al., 2004). Em grande parte das infecções o CDV atinge o encéfalo, resultando em lesões degenerativas e/ou inflamatória do SNC (SHERDING et al., 2008).

A infecção pelo vírus da cinomose canina predispõe com muita freqüência a desmielinização em diferentes regiões do SNC, o que foi comprovado por um estudo que comparou histologicamente as lesões em 70 cães, causadas pelo vírus da cinomose e pôde-se constatar que houve desmielinização em 64 dos 70 animais, ou seja, 91,4% (SILVA et al., 2009).

O vírus atinge a substância cinzenta e branca do SNC, onde na substância branca causa destruição neuronal com conseqüente encefalomalácia e na segunda, lesões com desmielinização progressiva e focal, conseqüência da destruição das bainhas de mielina (AMUDE et al., 2006; DIAS et al., 2012).

A depender da região do SNC acometida pelo vírus, os sinais neurológicos variam e os mais comumente observados incluem contração muscular constante, crise convulsiva (Figura 6), vocalização, incoordenação motora, compressão da cabeça na parede, paralisia facial, andar em círculo, inclinação de cabeça, micção e defecação involuntária, nistagmo, paraparesia e tetraparesia, onde tais sinais clínicos tendem a ser progressivos (AMUDE et al., 2006; BEINEKE et al., 2009; CARVALHO et al., 2012). Além de outros sinais muito comuns na forma neurológica que incluem mioclonias, em conjunto com sinais cerebelares como hipermetria e tremores (SILVA et al., 2005). Sherding (2008) afirma que as convulsões podem ser parciais ou generalizadas e relata a presença de hiperestesia.

A mioclonia ocorre com mais freqüência na fase crônica da doença e é caracterizada por movimentos espasmódicos rítmicos, involuntários e repetitivos nos grupos musculares dos membros, face e mastigação, possivelmente secundária à lesão do nervo trigêmeo (AMUDE et al., 2006; SILVA et al., 2007). E estão presentes em 40 a 75% dos casos da enfermidade, além de já ter sido considerada por alguns autores

como sinal patognomônico da cinomose, mesmo podendo ocorrer em outras doenças (MONTI, 2004).

As lesões no SNC se apresentam clinicamente na forma de três síndromes clínicas, conhecidas como: 1. Encefalomielite dos cães jovens, que é de caráter grave e agudo, apresentando manifestação simultânea de sinais clínicos e neurológicos. 2. Encefalomielite multifocal dos cães adultos, de caráter crônico e onde os distúrbios neurológicos podem ou não estar acompanhados de transtornos sistêmicos. 3. Encefalite dos cães idosos que é tardia e similar a panencefalite esclerosante subaguda, desenvolvida em humanos adultos quando na infância são infectados pelo vírus do sarampo. O tipo 3 compreende as lesões mais graves da doença e culminam para o óbito do animal (AMUDE et al., 2006; SILVA et al., 2007).

Quando o animal apresenta a fase neurológica, o prognóstico é desfavorável e as chances de óbito são altíssimas (BEINEKE et al., 2009; MARTINS et al., 2009). Silva (2009) afirma que os sinais sistêmicos podem ser manifestados simultaneamente aos sinais neurológicos.

Figura 6 – Fotografia de cão com cinomose durante crise convulsiva.



Fonte: Revista CÃES & GATOS. Edição 161. 2012.

3.6 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico clínico baseia-se na anamnese, exame físico, sinais clínicos e utilização de exames complementares (LATHA et al., 2007; BARBOSA et al., 2008). Várias amostras podem ser utilizadas na realização dos exames complementares, pois o vírus pode estar presente em uma gama de amostras biológicas e em diferentes estágios da infecção, entre elas incluem: fezes, sangue total, secreções respiratórias, saliva e líquido cerebrospinal ou urina, sendo a urina a mais indicada por albergar grande quantidade viral, além de ser um método de coleta não invasivo (AMUDE et al., 2007; HASS et al., 2008; MARTINS et al., 2009; CURTI et al., 2012). Todas as amostras podem apresentar o vírus em títulos variados (NEGRÃO et al., 2007).

Diferentes técnicas têm sido utilizadas para diagnóstico da cinomose, destacando-se a pesquisa de Corpúsculo de Inclusão, hemograma, Análise de líquido cerebrospinal, Imunohistoquímica, Imunofluorescência Direta, teste de ELISA, isolamento viral em cultivo celular e RT-PCR (NEGRÃO et al., 2007, NONINO et al., 2012).

Muitos métodos podem apresentar desvantagens que inviabilizam a utilização das técnicas na rotina, como baixa sensibilidade e/ou especificidade, etapas com excesso no processamento do material biológico e tempo imprescindível para a conclusão do resultado (NEGRÃO et al., 2007). Em virtude do custo, muitas dessas técnicas são pouco utilizadas, boa parte dos diagnósticos baseiam-se apenas na anamnese/histórico, sinais clínicos e achados hematológicos (MENDONÇA et al., 2000).

Os animais que morrem por cinomose podem ou não apresentar títulos mensuráveis de anticorpos, existe a possibilidade de que os altos títulos de anticorpos possam ser resultantes de vacinação prévia, bem como, a infecção clínica ou assintomática e os baixos títulos podem ser consequência dos efeitos imunossupressores causados pelo CDV (SANTOS, 2006). Logo, os resultados dos exames variam de acordo com os níveis de anticorpos do paciente e com a fase da infecção, assim, devido ao curso variável da doença, o diagnóstico torna-se inconclusivo,

aumentando assim o risco de disseminação para outros cães, principalmente se criados em lugares fechados (CURTI et al., 2012).

- Pesquisa de corpúsculo de inclusão

O diagnóstico clínico pode ser confirmado pela identificação dos corpúsculos de inclusão da cinomose (Corpúsculos de Lentz), encontrados em epitélios do estômago, bexiga, conjuntiva, pelve renal, pulmão, coxins digitais e em células do SNC (SONNE et al., 2009). São observados no esfregaço sanguíneo e encontrados na fase de viremia da doença, caracterizando o efeito citopático do CDV sobre a célula (SILVA et al., 2005). A ausência do corpúsculo de Lentz não exclui a infecção pelo CDV (GEBARA et al., 2004), entretanto essas inclusões virais de Lentz (Figura 7) são um achado patognomônico da enfermidade, pois são resquícios encontrados somente após replicação viral (SILVA et al., 2005).

- Hemograma

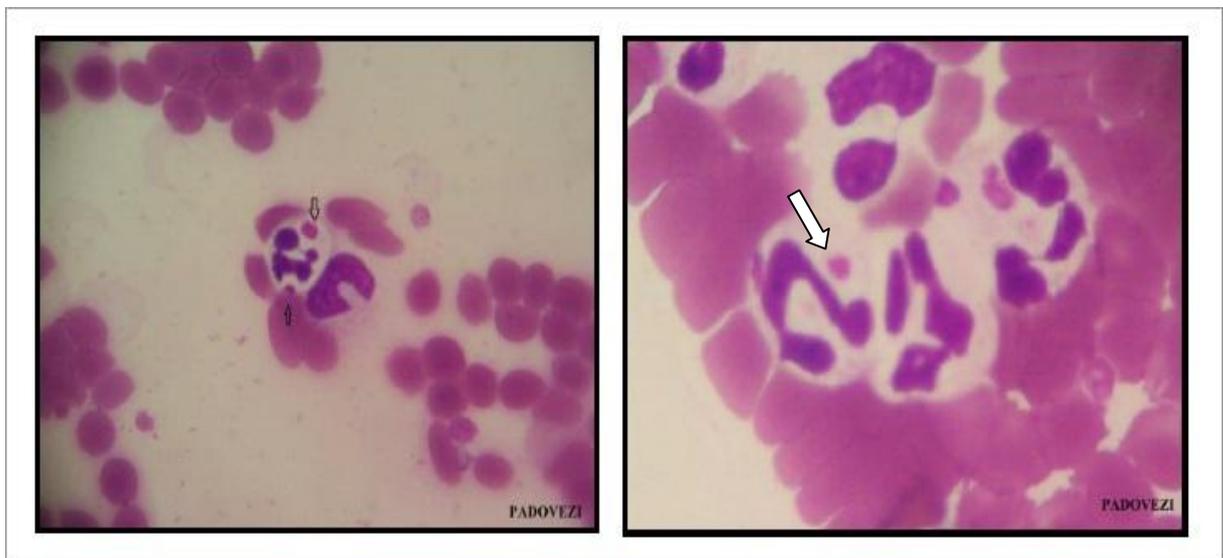
A resposta hematológica pode variar de um indivíduo a outro, porém a linfopenia é um achado característico nessa patologia, além de leucocitose por neutrofilia devido às infecções bacterianas oportunistas e trombocitopenia (GREENE, 2015). O hemograma também pode evidenciar neutropenia devido à diminuição da produção pela medula óssea e destruição tecidual e entre outros achados hematológicos encontra-se monocitopenia, anemia e leucocitose com desvio à esquerda (AMUDE et al., 2006; MARTINS et al., 2009). A diminuição na produção pode ainda estar ligada ao estresse desencadeado pela doença levando a uma falência medular (BARBOSA et al., 2011).

A anemia é muito freqüente nesses casos devido a grande destruição dos eritrócitos pelo CDV ou a não produção de hemácias pela medula óssea, o que se confirma pelo estudo realizado por Vicente et al. (2010), os quais utilizaram amostras de sangue de 30 animais suspeitos de cinomose e destes, 24 possuíam amostras com presença de anemia (SILVA et al., 2005; NELSON & COUTO, 2010).

Barbosa et al. (2011) afirmam que a linfopenia e neutrofilia, além de monocitose possivelmente ocorrerão quando o quadro já estiver instalado e que a leucocitose resulta de uma possível infecção bacteriana secundária. Outra alteração que pode ser encontrada na maioria dos animais com cinomose é a presença de hipoproteïnemia, justificada pela diminuição da ingestão protéica e pelo comprometimento intestinal que são fatores que determinam a redução nos níveis sérios de albumina (SILVA et al., 2004).

Os dados hematológicos não são suficientes para a realização de diagnóstico diferencial, isso porque podem ser influenciados por fatores como replicação viral, carga infectante e presença ou não de infecção bacteriana secundária (GEBARA et al., 2004).

Figura 7: Fotomicrografia de células apresentando inclusão de Lentz (setas) em um cão com cinomose.



Fonte: Patoclivet, 2011.

- Análise de líquido cerebrospinal

Ao analisar o líquido é possível observar a presença de pleocitose com predomínio de linfócitos, além de um aumento considerável na concentração de proteínas. As imunoglobulinas G são bastante favoráveis na mensuração de anticorpos na fase crônica da cinomose (AMUDE et al., 2006; DIAS et al., 2012).

- Imunohistoquímica

Segundo Braz (2009), a técnica de imunohistoquímica pode ser realizada *ante mortem* e *pós mortem*. Para a realização *ante mortem* pode ser utilizado epitélio dos coxins, mucosa nasal e pele, mais precisamente, tecido do pescoço dorsal. Para *pós mortem*, pode ser realizada a imunohistoquímica a partir de pulmão, linfonodos, duodeno, tonsilas, tecidos do baço, estômago, bexiga, duodeno e cérebro. Os resultados mais satisfatórios são aqueles realizados durante a fase aguda da infecção.

- Imunofluorescência

É uma técnica aplicada ao diagnóstico da cinomose desde a descoberta do vírus e tem sido bem utilizada para a confirmação da enfermidade. A imunofluorescência pode ser executada de duas formas, na primeira sendo a Direta, o anticorpo anti-cinomose é marcado com corante isotiocianato de fluoresceína (ITFC). Na indireta é realizado em duas etapas, onde na primeira é introduzido o anticorpo anti-cinomose não marcado e na segunda é adicionado um anticorpo anti-imunoglobulina. As amostras que podem ser utilizadas na Imunofluorescência direta incluem esfregaço nasal, sanguíneo, conjuntival e impressão de genital. O vírus é revelado de acordo com o tipo de amostra, onde no sangue ele é revelado a partir do quarto dia após infecção, podendo ir até o décimo sétimo dia e sendo detectado em torno de dois dias antes do pico febril. Os esfregaços conjuntivais tendem a ser positivos intermitentes e o vírus pode ser observado a partir do nono dia PI, sendo que depende muito se o animal está na fase aguda ou crônica. A análise das amostras genitais é positiva do sétimo ao décimo dia (BRAZ, 2009).

- Isolamento Viral

O isolamento viral é feito em células linhagem, por meio da inoculação de amostras clínicas, que podem ser secreção ocular, nasal e sangue. Os efeitos citopáticos que podem ser observados incluem arredondamento celular, lise celular, formação de sincício e deslocamento da monocamada, que esta, pode ser corada utilizando

cristal violeta. O cospúsculo de inclusão pode ser visto tanto intranuclear, quanto intracitoplasmático (BRAZ, 2009). Creme leucocitário de sangue com heparina, bexiga urinária e cerebelo são amostras *pos mortem* utilizados adequadamente para a técnica (QUINN et al., 2005).

- RT-PCR: Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (Reação em Cadeia pela Polimerase precedida de Transcrição Reversa).

É um método molecular que vem sendo utilizado com sucesso na detecção do CDV e contribuído para o diagnóstico da cinomose. Amostras como urina, soro, sangue, secreção nasal e ocular e fragmentos de órgãos, provenientes de cães com sinais clínicos sistêmicos e neurológicos, são utilizadas para detecção do vírus (BRAZ, 2009). É uma técnica que vem sendo bem aplicada devido as suas vantagens como, por exemplo, a sua rapidez na obtenção dos resultados, altos níveis de sensibilidade e especificidade e não exige a infecciosidade da partícula viral (GEBARA et al., 2004).

De modo recente foi observado que a detecção ante mortem do CDV através da urina é uma amostra biológica sensível para identificação desse vírus por PCR, principalmente nos casos em que o diagnóstico clínico não foi possível (AMUDE et al., 2006; SANTOS, 2006).

- Teste de ELISA

É um teste que, sem produzir reação cruzada, identifica o vírus por meio de anticorpos nas fases iniciais da doença, além de não requerer cultivo viral e oferecer alta reprodutibilidade (NELSON & COUTO, 2010). Nonino (2012) afirma que na fase aguda da enfermidade os títulos de anticorpos podem estar baixos, isso devido à imunossupressão que é causada pelo vírus, o que dificulta o diagnóstico por meio dessa sorologia. Esse teste detecta anticorpos anti-cinomose, onde é bastante útil para os animais que não foram vacinados ou que já tenham tido declínio dos títulos maternos e pode ser utilizado para detectar o aumento do título de IgG ou níveis de

IgM específico, visando monitorar a eficácia do programa de vacinação (BRANDÃO, 2005).

- Exame radiográfico

As radiografias torácicas são utilizadas no diagnóstico da pneumonia intersticial secundária, sendo possível observar consolidação de lóbulos e presença de padrão alveolar (NELSON e COUTO, 2010).

- Achados histopatológicos

A histopatologia é um método caracterizado por ser definitivo, uma vez que as lesões que acometem o SNC são bem características e embora o método dê um diagnóstico pos mortem, não permite o diagnóstico ante mortem e precoce da infecção (JONES et al., 2000).

As lesões no SNC pelo CDV ocorrem principalmente na substância branca da medula espinhal e no cerebelo causando desmielinização, áreas de necrose bem delimitadas e inclusões intranucleares, sobretudo em astrócitos (GREENE, 1998; JONES et al., 2000).

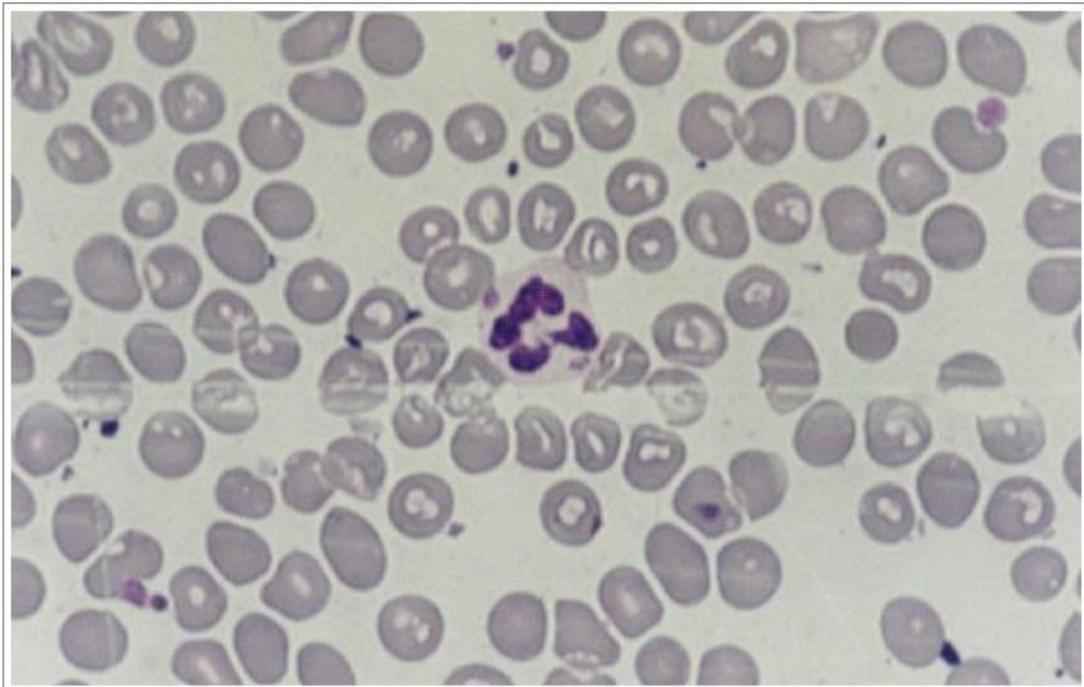
Silva et al. (2009) relataram a presença de malácia em cães acometidos, decorrente de achados no encéfalo e medula óssea. Relatam também que a baixa incidência de casuística referente às lesões macroscópicas no SNC se deve ao fato da baixa solicitação desse exame complementar por parte dos Médicos Veterinários, resultando em um baixo número de fragmentos examinados e diminuta especificação dos fragmentos remetidos para análise.

O vírus da cinomose pode ser confirmado no diagnóstico pós mortem utilizando os principais tecidos que são: cérebro, tecido linfático, pulmões e bexiga. Algumas alterações do SNC podem ser encontradas no exame histológico e ajudam o diagnóstico, como: presença de vacúolos multifocais, infiltrados mononucleares perivascularares e em meninges, reação glial e desmielinização. Além da identificação do corpúsculo de Lentz em células associadas à exsudato, em neutrófilos (Figura 8)

e células epiteliais, que assim confirma o diagnóstico (VANDEVELVE & ZURBRIGGEN, 1995; GEBARA et al., 2004).

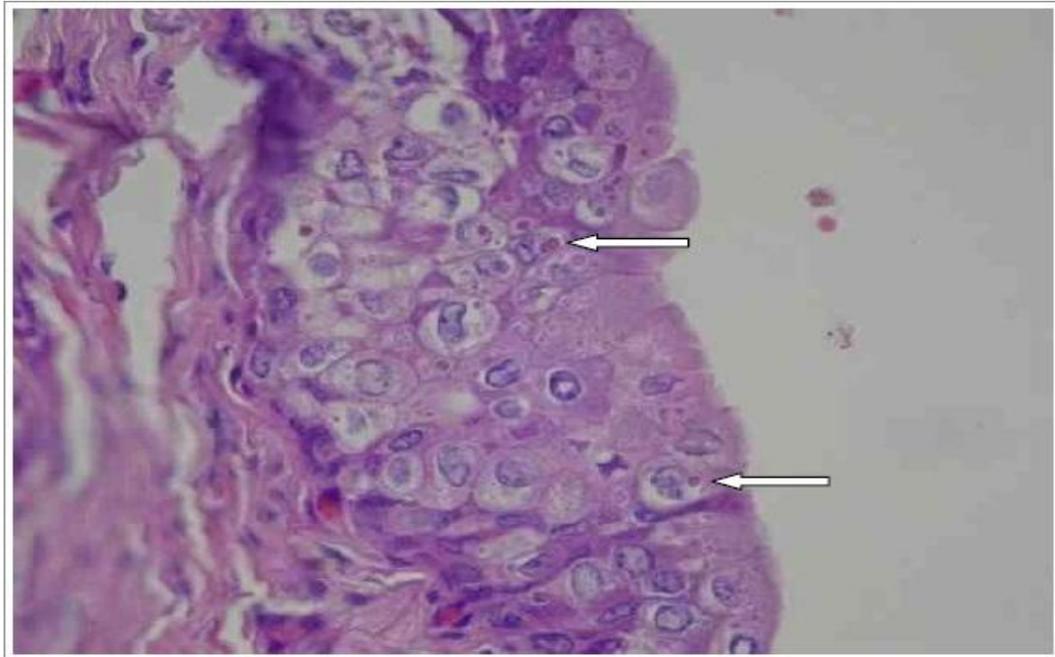
O corpúsculo de Lentz, chamado de intracitoplasmáticos ou intranucleares, podem ser visualizados após coloração, utilizando os métodos de Shorr, Sellers ou Giemsa e histologicamente são compostos de restos celulares provenientes da ação viral e agregados nucleocapsídeos (BRAZ, 2009). Com relação a sua microscopia, podem ser observados no SNC, bexiga (Figura 9), estômago, conjuntiva, coxins digitais e pelve renal e nos pulmões são encontrados em macrófagos e em epitélio de bronquíolos e brônquios. Além de também ser possível encontrar esse corpúsculo em tonsilas, linfonodos e baço (SONNE, 2008).

Figura 8 – Fotomicrografia da inclusão viral em um neutrófilo segmentado (seta) em um canino com cinomose. Aumento de 1000x.



Fonte: <http://www.geocities.ws/patclinvet/h108.html>. Autor: Flávio Medeiros Paz e Silva; Laboratório de Patologia Clínica Veterinária – UFRPE.

Figura 9 – Fotomicrografia de corte histológico de bexiga evidenciando o corpúsculo de inclusão intra-citoplasmático (setas) nas células de transição no epitélio vesical em um cão infectado com o CDV.



Fonte: Atlas de histopatologia. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/patologia/ENSINO/ATLAS/Canino.%20Bexiga.%20Cinomose.%200Corp%C3%BAsculo%20de%20inclus%C3%A3o%20intracitoplasm%C3%A1tico%20e%20intranuclear..JPG> Último acesso em: 06.12.16 às 14h15min.

Mangia (2011) relata que outra forma de realizar o diagnóstico da cinomose, esta de forma clara e específica, é utilizando o Kit Comercial de imunoenensaio cromatográfico, que consiste em pesquisar o antígeno do CDV na saliva, urina, soro e plasma, mucosa nasal e conjuntiva.

3.6.1 Diagnóstico diferencial

Para Curti (2012), no diagnóstico diferencial para cinomose incluem-se todas as doenças de origem infecciosa e inflamatória, que cursam com os sinais clínicos e neurológicos e Dias et al. (2012) citam raiva, encefalite pós-vacinal, hepatite

infeciosa, leptospirose, traqueobronquite infecciosa, entre outras. Além dessas, Monti (2004) ainda cita parvovirose e toxoplasmose e afirma que a cinomose deve ser diferenciada das doenças entéricas como salmonelose e pasteurelose, assim como da traqueobronquite infecciosa canina, conhecida como tosse dos cães que deve ser distinguida da forma respiratória, assim como a erliquiose canina, por apresentar sinais clínicos de origem nervosa e respiratória. O autor ainda menciona a hipocalcemia, pois pode gerar distúrbios do movimento que se assemelham a mioclônias.

O diagnóstico diferencial é imprescindível para direcionar o tratamento, assim como, para definir o prognóstico da doença (GEBARA et al., 2004a).

3.7 TRATAMENTO

Por se tratar de uma doença viral, não existe um tratamento específico, a terapêutica da cinomose deve preconizar as medidas de suporte e sintomática, visando melhorar a imunidade do animal, fortalecendo o organismo e evitando infecções secundárias. Logo, é recomendado a administração de antibióticos de amplo espectro, antitérmicos, expectorantes, anticonvulsivantes, fluidoterapia, antieméticos, protetores gástricos, suplementos vitamínicos, corticóides, alimentação de boa qualidade, imunostimulantes e ainda técnicas alternativas como acupuntura, fisioterapia, entre outros. Mas infelizmente se a imunidade do animal não estiver ativa, uma vez que a sobrevivência depende de ter uma resposta imunológica suficientemente boa para combater o agente viral, muitos dos animais acometidos acabam por ser eutanasiados, ou morrem espontaneamente. Os que sobrevivem geralmente ficam com graves sequelas neurológicas (SILVA et al., 2007; CURTI et al., 2012; SILVA et al., 2015).

Optar pela eutanásia se deve à progressão dos sinais neurológicos que, na maioria dos casos, são incompatíveis com a vida (MONTI, 2004). Entretanto, a doença não é fatal em todos os casos, em muitos, o animal se recupera. Portanto, em casos em que sinal neurológico não é tão grave, é recomendável que o animal seja

acompanhado de terapia de suporte e monitoramento da progressão da doença durante algum tempo, antes de considerar a eutanásia (PLATT & OLBY, 2004).

Os antibióticos de amplo espectro são indicados para o controle de infecções bacterianas secundárias do trato respiratório e gastrointestinal. Soluções eletrolíticas, umidificação das vias aéreas, complementos nutricionais, broncodilatadores, antipiréticos, expectorantes e vitaminas do complexo B são indicados para a terapia auxiliar (SANTOS, 2006). Em casos de diarreia e vômito, devem ser administrados antieméticos, fazendo uso de restrição alimentar e medicação energética, além da terapia de suporte com fluidoterapia (SHERDING, 2003).

Os glicocorticóides podem ser benéficos em alguns cães com a doença no SNC originada de infecção crônica pelo vírus da cinomose, mas sendo contra indicados em cães com infecção aguda (NELSON; COUTO, 2006). O uso de glicocorticóides com dosagens antiinflamatórias pode ter resultados no controle da dilatação pupilar, ocasionada por alguns sinais associados à inflamação crônica da encefalite ou pela neurite óptica. O medicamento comumente escolhido entre os glicocorticóides é a prednisolona e deve ser utilizada na dose 2-4 mg/kg a cada 24 horas, via oral, durante 7 dias, depois a dose é diminuída para 2mg/kg, por via oral, a cada 24 horas até completar os 15 dias de tratamento (TIPOLD, 1992; GREENE, 2006).

A terapia com corticosteróides é utilizada devido à imunopatologia das lesões neuronais, visando reduzir o edema cerebral causado pelo CDV, e manter a terapia com doses de antiinflamatórios, reduzindo a dose até o final do tratamento (GREENE, 2006). Contudo, há uma desvantagem causada pelos esteróides que se deve a uma imunossupressão, uma vez que a resposta inflamatória é responsável pela retirada do agente (MANGIA, 2011). Logo, estes podem diminuir a inflamação e assim conseqüentemente diminuir as lesões resultantes à medula espinhal. Porém, a utilização desse tratamento também pode deprimir os mecanismos de defesa do hospedeiro, resultando num aumento dos sinais clínicos e da incidência de recidivas (AIELLO, 2001). Otaki (2006) afirma que os corticóides minam o sistema imune do animal, permitindo a proliferação do vírus. Dessa forma, podem-se estabelecer no indivíduo sob efeito prolongado de corticóides quadros como a linfopenia, logo em casos em que há esse achado, a administração desses medicamentos são contra indicados, para evitar principalmente a imunossupressão.

Os anticonvulsivantes devem ser administrados quando necessários e são utilizados para o controle dos ataques convulsivos. O medicamento de eleição é o fenobarbital, na dose de 2 mg/kg, pela via oral, a cada 12 horas (FRASER et al., 1997; SHERDING, 1998; NELSON; COUTO, 2006). Porém, a mioclonia é considerada intratável e de quadro irreversível (TIPOLD et al., 1992, GREENE, 2006). Spinosa et al. (2011) citam que o uso do diazepam possui efeito imediato, utilizado no tratamento emergencial de crise convulsiva, empregado principalmente pelo caráter convulsivo das mioclonias e deve ser administrado em doses fracionadas de 2-4 mg/kg, por via IM, evitando a depressão respiratória e cardiovascular que poderia ocorrer por sua aplicação IV.

O uso da vitamina A vem demonstrando eficácia e a primeira constatação disso partiu quando se foi descoberto que a cinomose é uma doença equiparável ao sarampo (infecção viral por um vírus da mesma família e gênero que o vírus da cinomose: Paramyxoviridae – Morbilivirus) e que a eficácia de tratamentos clássicos para o sarampo, com base no uso da vitamina A, tinham efeitos positivos quando aplicados sobre animais com cinomose, onde através da indução de altos níveis séricos da vitamina em animais experimentalmente infectados, utilizando a dose de 30 mg IM, por 2 dias, no início da infecção, produziram um resultado positivo nesses animais. (RODENEFFER, 2007). Logo, a constatação da eficácia da vitamina A no tratamento da cinomose, encontra nos cães um aliado singular, que é a sua capacidade de converter vitamina A em ésteres não tóxicos (RAILA, 2002).

Outra terapia que pode ser utilizada no tratamento da cinomose e que vem sendo bastante discutida é a utilização da ribavirina, que tem o intuito de inibir a replicação viral. Ela deve ser administrada durante 15 dias na dose de 30 mg/Kg VO, a cada 24 horas, o que tem mostrado intensa eficácia, com melhora do quadro clínico. A ribavirina ainda pode ser administrada em associação como DMSO, na dose de 20 mg/kg ao dia, IV, por 15 dias, diluído em solução 10 a 20% de NaCl 0,9% (ELIA et al., 2008), que tem a capacidade de potencializar a ação antiviral da ribavirina, aumentando sua penetração no SNC e conseqüentemente aumentando seu poder de difusão tecidual (MANGIA, 2008).

A atividade antiviral da ribavirina está associada a sua estrutura, o que resulta em perdas significativas da atividade viral devido a alterações na ribose ou na base (LIN

et al., 2003). A ribavirina também causa mutações no CDV que leva a um erro na formação do genoma viral. Ainda especula-se que esta intervém com a RNA polimerase pela competição com nucleotídeos naturais e assim produz erro na terminação da cadeia de RNA do CDV (ELIA et al., 2008). Segundo Wu et al. (2005), na aplicação da ribavirina há algumas restrições devido a alguns efeitos adversos, sobretudo, anemia hemolítica que se deve ao acúmulo de fosfato em eritrócitos e que devido a isso deve-se interromper o tratamento.

É importante destacar que mesmo a ribavirina sendo um importante antiviral, se o CDV já se encontrar disseminado pelo SNC, sua ação não surte efeito direto no vírus para promover a inibição do mesmo (VIANA & TEIXEIRA 2015).

A utilização da sinvastatina é usada como substituto dos corticóides, no intuito de diminuir a sobrecarga inflamatória intercedida pelos astrócitos contra o tecido nervoso, visando assim diminuir os efeitos deletérios produzidos pelo CDV sobre o SNC, sobretudo a desmielinização (YOUSSEF et al., 2002).

Outros cuidados que são de extrema importância e visam a recuperação e qualidade de vida do animal, vão desde o suporte nutricional adequado à manutenção de olhos e narizes, deixando-os sempre livres de descargas, além da higienização do local onde o animal vive (SANTOS, 2006).

3.8 PROFILAXIA

Os animais infectados pelo vírus da cinomose canina devem permanecer em quarentena para evitar a disseminação para outros animais e a desinfecção do ambiente é de suma importância na eliminação do vírus. De todas as medidas existentes, a melhor forma de prevenção da doença é a correta vacinação, que deve ter início a partir da sexta ou oitava semana de vida, respeitando um intervalo de mais ou menos 21 dias, resultando em um total de 4 doses. Desse modo, as vacinas com vírus atenuado tem se mostrado uma medida bastante eficaz (MONTI et al., 2007; SILVA et al., 2015) e representa o melhor método para evitar o risco de aparecimento da doença, uma vez que a sua ausência pode aumentar

drasticamente a ocorrência da enfermidade em cães (MARTINS; LOPES; FRANÇA, 2009).

Por se tratar de uma doença do animal jovem é de suma importância que a vacinação aconteça o mais cedo possível e é importante se ater ao fato de que a influência dos anticorpos maternos controlam o momento adequado para que o animal possa ser vacinado com segurança e sem que haja neutralização. Geralmente, o período em que os filhotes perdem seus anticorpos maternos é com 12 semanas de idade e a vacinação se torna mais eficiente nessa época. No entanto, pode acontecer alguns casos em que os anticorpos maternos diminuam mais cedo para alguns filhotes e isso o torna vulnerável a contaminação (MONTI et al., 2007; SILVA et al., 2015).

As vacinas são eficientes em induzir o estado de imunidade dos cães vacinados, protegendo-os contra a infecção. Essas vacinas são produzidas com amostras do CDV isoladas de cães naturalmente infectados, com amostras Rockborn, Snyder Hill, Onderstepoor, de forma atenuada em cultura celular (BIAZZONO et al., 2001). Os filhotes podem ser vacinados no período de 6 a 8 semanas de idade, até completarem 14 a 16 semanas de idade, devendo ser reforçadas com um ano de idade, já que alguns cães tem maior suscetibilidade nesse período (QUINN et al., 2005; MANUAL, 2008).

Segundo Silva (2015), a utilização de vacina baseia-se na administração de múltiplas doses, aplicadas em intervalos de 3 a 4 semanas, devido as dificuldades de mensurar os títulos de anticorpos dos filhotes de forma constante. Biazzone et al. (2001) afirmam que após a administração da primeira dose da vacina, os animais já apresentam títulos de anticorpos em níveis satisfatórios e que após a revacinação anual, os títulos persistem por mais de 12 meses.

A imunização dos filhotes com as vacinas VVM (vírus vivos modificados) da CC depende da ausência dos anticorpos maternos, já que estes têm a capacidade de bloquear o vírus da vacina (NELSON & COUTO, 2006; MANUAL., 2008).

A administração da vacina é de preferência por via subcutânea e mesmo apresentando um valor terapêutico, não surte efeito quando os sinais clínicos

neurológicos tenham tido início. Haverá redução na severidade da doença se dentro de 4 dias de exposição, a vacina for utilizada (SHERDING 1998; ANDRADE, 2002).

Alguns fatores interferem na imunidade do animal tornando a vacina ineficaz. Doença sistêmica detectada, condições de estresse e temperatura, geralmente igual ou maior a 39,9 °C, são alguns deles (JULIANO, 2004). Além disso, Monti et al. (2007) relatam que ainda podem ocorrer as falhas vacinais e vários fatores podem influenciá-las, entre eles: genética, nutrição, idade, meio ambiente, situações de estresse e estado de saúde são fatores importantes se tratando de imunização.

Algumas condições relacionadas com a falha na vacinação comprometem a sua eficácia, como: Hospedeiro imunocomprometido, vacinação incompleta, níveis de anticorpos maternos que suprimem a vacina e animal infectado com o vírus antes da vacinação (NELSON e COUTO, 2001). Monti et al., (2007) ainda afirmam que vacinas manuseadas e estocadas de forma indevida também podem resultar em falha vacinal, uma vez que as vacinas contendo vírus vivo atenuado devem ser obrigatoriamente mantidas sobre refrigeração.

Santos (2006) relata que os animais em fase de viremia devem evitar o convívio com outros animais, mantendo-se isolados a fim de evitar o contágio dos animais sadios por meio de suas excreções e secreções. Ainda salienta a extrema importância do uso rotineiro de desinfetantes à base de amônia quaternária a 0,3%, formol a 0,5%, fenol a 0,75% e outros produtos utilizados para inativar o vírus.

3.9 PROGNÓSTICO

O prognóstico de cães acometidos com o vírus da cinomose canina depende muito das manifestações clínicas apresentadas, no entanto, é considerado reservado para casos de cinomose aguda, principalmente na presença de sinais neurológicos. Até o momento não existe tratamento para esse tipo de seqüela, mas o controle das infecções secundárias e o tratamento de apoio melhoram a recuperação. Em casos mais graves, pode-se resultar em eutanásia (SHERDING, 2008), principalmente em animais que apresentem sinais neurológicos progressivos incapacitantes e graves (ZANINI; SILVA, 2006).

A taxa de mortalidade varia, mas é mais recorrente em cães muito jovens e em casos onde a doença multissistêmica é severa e a neurológica, progressiva (SHERDING, 2003).

4. CASUÍSTICA E RESULTADOS

4.1 Histórico e anamnese

Foi atendido no Hospital Universitário de Medicina Veterinária da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia (HUMV - UFRB), localizado em Cruz das Almas – BA, no dia 25.11.15 (quarta-feira), um canino doméstico (*Canis lupus familiaris*), fêmea, pitbull, com 6 meses de idade, pesando 25,5kg. O proprietário relata que o animal não se alimentava há quatro dias, apresentando corrimento ocular há duas semanas, acompanhado de tosse com secreção mucopurulenta há seis dias, claudicação há dois e apatia desde o dia 21.11.15 (sábado).

Durante a anamnese ainda relatou que o animal é vacinado com vacina viral não-ética (3 doses) e anti-rábica, relatou também que realizou vermifugação há 15 dias com o vermífugo Drontal®, se alimenta somente de ração Mikdog®, 3 vezes ao dia e tem como contactantes saudáveis, outro cachorro e um gato.

No dia 23.11.15 (segunda-feira), o animal apresentou quadros de diarreia e uma polidipsia foi observada. Foi administrado colírio (nome não identificado), somente uma vez, no dia 24.11.15 (terça-feira). O proprietário também descreveu sobre a postura, que a cadela ao se levantar apresenta claudicação observada com mais visibilidade no membro anterior direito evoluindo para cansaço fácil. Relatou ainda que administrou enrofloxacin (Chemitril®) na dose de 4 ml, a cada 24 horas, por 3 dias, via subcutânea.

4.2 Exame físico

O animal quando chegou ao Hospital, encontrava-se em estação, apresentando dispnéia e hipertermia. Foi realizado o exame físico do paciente e obtiveram-se os seguintes parâmetros vitais: Frequência respiratória de 93 mpm, frequência cardíaca de 140 bpm, temperatura retal de 40,4 °C, pulso forte e sincrônico. Ainda apresentava mucosas oculares hiperêmicas, TPC: <2”e linfonodos submandibulares, poplíteos e pré-escapulares direitos e esquerdos aumentados. Também foi observada dispnéia e na auscultação cardiopulmonar detectou-se estertor pulmonar. Os demais parâmetros físicos encontravam-se dentro da normalidade, como estado nutricional bom e hidratação adequada. Também pôde ser observado ao exame físico a presença de carrapatos. Diante do quadro, a suspeita diagnóstica principal foi a Cinomose, que teve como diagnósticos diferenciais a Eriquiose e a Babesiose.

4.3 Conduta Clínica

Para obter diagnóstico, foi solicitado como exame complementar o hemograma (Tabela 1), onde foi constatada a presença de anemia do tipo normocítica normocrômica, discreta trombocitopenia, leucopenia e no esfregaço sanguíneo, foi observado além de discreta anisocitose e linfócitos reativos, presença de Corpúsculos de Lentz (patognomônico da cinomose).

Para o tratamento do animal foi administrado ainda no local, Dipirona, via oral, na dose de 1,25 ml para promover analgesia e combater o episódio febril. Para casa foram prescritos: Sulfa + trimetoprim como antibiótico de amplo espectro para afecções de trato respiratório e digestório, VO, duas vezes ao dia, durante 15 dias; Clusivol®, polivitamínico, prescrito com o objetivo de suplemento vitamínico e estimulante do apetite para ser administrado um comprimido, uma vez ao dia; foi prescrito o ETNA®, para recomposição do nervo periférico lesado, o medicamento fornece nucleotídeos e vitamina B12, substâncias necessárias à sua recuperação, foi recomendado 1 comprimido, duas vezes ao dia, durante 30 dias.

Dia 09.12.15 o animal retornou ao hospital devido a intensa tosse com secreção e foi prescrito o xarope Bisolvon® que é um mucolítico, expectorante broncopulmonar,

utilizado no tratamento de distúrbios respiratórios. Foi recomendado utilizá-lo 1 vez ao dia, na dose de 2,5 ml, durante 6 dias.

Tabela 1: Hemograma – Canino 6 meses de idade (25.11.15)

HEMATIMETRIA		
	Valores encontrados	Valores de referência
Hemácias (/µL)	4.670,000	(6,0-7,0 X 10 ⁶)
Hemoglobina (g/dL)	11,2	(14-17)
Hematócrito (%)	34	(40-47)
VCM (fL)	72,81	(65-78)
CHCM (%)	32,94	(30-35)
PTT (g/dL)	6,0	(5-6,5)
Plaquetas (/µL)	140.000	(166.000-500.000)
Metarrubricitos	0	-

LEUCOMETRIA		
	Valores encontrados	Valores de referência
Leucócitos Totais (/µL)	7.600	(8.000-16.000)
Metamielócitos	0	(0)
Neutrófilos bastonetes	0	(0-1)
Neutrófilos Segmentados	85	(55-70)
Linfócitos	10	(20-40)
Eosinófilos	2	(1-6)
Monócitos	3	(2-8)
Basófilos	0	0

(Fonte: Elaboração do Autor)

No dia 15.01.16 houve reconsulta do animal e a paciente voltou mais apática, com sinais de emagrecimento, pesando 20kg, apresentando anorexia, oligodipsia e encontrava-se bastante prostrada. Ao exame físico foi observado sialorréia intensa e infestação de pulga e carrapato. Ainda foi observada uma vermelhidão no olho direito e início de perda do reflexo de ameaça. Foi sugerido pela veterinária refazer o hemograma (Tabela 2), onde foi constatado que ainda persistia a anemia, além de

discreta hiperproteinemia, linfopenia acentuada e leucocitose por neutrofilia, sem desvio, sugestivo de infecção crônica.

O paciente apresentou convulsões ainda no consultório, onde foi administrado como medicamento emergencial o diazepam® IV, duas doses. O animal foi encaminhado para casa acordado e com prescrição de fenobarbital® suspensão 2mg/kg a cada 12 horas, mas ainda assim o seu quadro clínico evoluiu, o que devido à intensa progressão da doença, durante o final de semana, em casa, as convulsões se agravaram (Figuras 10) e na segunda-feira (18.01.16), o animal retornou ao HUMV e foi realizada a eutanásia do paciente.

Tabela 2: Hemograma – Canino 8 meses de idade (15.01.16)

HEMATIMETRIA		
	Valores encontrados	Valores de referência
Hemácias (/μL)	5.130,000	(6,0-7,0 X 10 ⁶)
Hemoglobina (g/dL)	126	(14-17)
Hematócrito (%)	39	(40-47)
VCM (fL)	76,02	(65-78)
CHCM (%)	32,31	(30-35)
PTT (g/dL)	7,0	(5-6,5)
Plaquetas (/μL)	280.275	(166.000-500.000)
Metarrubricitos	0	-

LEUCOMETRIA		
	Valores encontrados	Valores de referência
Leucócitos Totais (/μL)	16.350	(8.000-16.000)
Metamielócitos	0	(0)
Neutrófilos bastonetes	0	(0-1)
Neutrófilos Segmentados	87	(55-70)
Linfócitos	7	(20-40)
Eosinófilos	2	(1-6)
Monócitos	4	(2-8)
Basófilos	0	0

(Fonte: Elaboração do Autor)

Figura 10 – Fotografia de animal após crise convulsiva.



Fonte: Imagem cedida pela Prof^a orientadora, Dr^a Flávia Santin, do Setor de Clínica Médica de Pequenos Animais.

5. DISCUSSÃO

O relato apresentado expõe um caso de cinomose em um canino doméstico e reforça as considerações sobre a enfermidade ser de distribuição mundial e ter o cão doméstico como o principal reservatório do vírus, podendo ainda acometer outras espécies de animais carnívoros, descrito nos achados de Dias et al. (2012). Os achados no presente estudo demonstram a contaminação pelo CDV em um cão da raça pitbull, fêmea, o que colabora com os achados de Borba et al. (2002) quando afirmam não existir nenhuma comprovação epidemiológica que confirme a predileção do vírus em relação a sexo ou raça, mas deixa uma ressalva às afirmações de Martins et al. (2009), que afirmam que cães S.R.D são mais infectados que os cães raciados. Eles justificam pelo fato dos cães sem raça definida ser um grupo bastante representativo no Brasil. Sobre a afirmação, Borba et al. (2012) explica que se deve ao fato de os cães de rua geralmente apresentarem maior susceptibilidade ao contrair as partículas virais de cães já infectados.

Mesmo não tendo a comprovação da predisposição racial, alguns autores ainda afirmam que os cães braquicefálicos têm demonstrado menor prevalência e mortalidade que os dolicocefálicos (GREENE & VANDEVELDE, 2012). E segundo, Freitas-Filho et al. (2014), os cães de porte médio são os mais afetados pela cinomose. O caso em estudo não discorda dos autores acima, mas ressalvam a contaminação em cão mesaticefálico, reforçando a afirmação de Freitas-Filho et al. (2014), uma vez que o pitbull se enquadra nas raças de médio porte.

Enfatiza-se a partir do presente estudo o acometimento de uma cadela com 6 meses de vida, contribuindo com os achados de Hoskins (2004) que afirma que os cães não imunizados de qualquer idade são susceptíveis, porém a doença acomete mais comumente os filhotes, geralmente de 3 a 6 meses, idade no qual o animal se torna susceptível à doença devido ao cessamento da imunidade passiva materna.

Os sinais clínicos apresentados pelo paciente neste estudo, que envolvem secreção ocular, tosse com secreção mucopurulenta, diarreia, dispnéia, polidipsia, apatia, sialorréia, anorexia, oligodipsia, claudicação e convulsão, sugerem cinomose já com disseminação do vírus para o sistema nervoso central, colaborando com os achados de Appel (2010) que afirma que a enfermidade possui manifestações

gastrintestinais, respiratórias, dermatológicas e neurológicas, assim como com os de Greene & Appel (2006) que citam tosse úmida e produtiva, vômitos e dispnéia e Gebara et al. (2004) que citam febre. Ainda colabora com López que afirma que cães infectados podem apresentar secreções nasais e oculares e Silva et al. (2005) que relata que dependendo da região do SNC acometida pelo CDV, os sinais neurológicos podem variar, entre os principais temos as mioclonias, convulsões, paralisia dos membros pélvicos, nistagmo, ataxia, juntamente com sinais cerebelares como tremores e hipermetria. E assim, para confirmar a suspeita, houve necessidade de exames complementares no intuito de fechar diagnóstico.

No caso relatado, foram realizados dois hemogramas, acompanhado de esfregaço sanguíneo e isso é concordante com o relato de Mendonça et al. (2000) que afirma que em virtude do custo, muitas técnicas são pouco utilizadas no diagnóstico da cinomose. A maioria dos diagnósticos é feita com base no histórico, sinais clínicos e achados hematológicos. Braz (2009) acrescenta que para um diagnóstico mais preciso, podem ser realizados métodos como isolamento viral, imunofluorescência direta, métodos moleculares, imunohistoquímica, histopatologia, ELISA, imunofluorescência indireta, entre outros.

Com base nos dados dos exames do caso descrito, os dois hemogramas acusaram anemia, do tipo normocítica normocrômica, que normalmente está presente em doenças crônicas como infecções, reafirmando um estudo realizado por Vicente et al. (2010) em cães com cinomose, que com embasamento em hemogramas foi observado que 24 dos 30 animais em estudo apresentavam anemia, provavelmente ocasionado pela grande destruição dos eritrócitos pelo CDV ou ainda pela não produção de hemácias pela medula óssea, que pode estar associada ao estresse desencadeado pela doença, levando a uma falência medular (SILVA et al., 2005 ; NELSON & COUTO, 2010).

No caso relatado, os hemogramas mostraram algumas variações, onde na primeira análise pôde ser notado a presença da leucopenia e 1 mês e 20 dias depois do primeiro hemograma, um novo exame foi solicitado, onde a presença de uma leucocitose foi notada. Isso denota concordância com os achados de Barbosa et al. (2011), quando assegura que as contagens variam de leucopenia à leucocitose. A presença de leucocitose por neutrofilia tem desvio a esquerda e pode ser justificado

pelas infecções bacterianas oportunistas do trato gastrointestinal e respiratório em cães com cinomose. A linfopenia, neutrofilia e monocitose ocorrerão quando o quadro já estiver instalado e normalmente a leucocitose é resultado de uma infecção bacteriana secundária. A presença de leucocitose por neutrofilia foi vista apenas no segundo exame, mas sem o desvio à esquerda e quanto aos outros achados, apenas a monocitose não estava presente.

Um achado característico para essa enfermidade e que pôde ser observado nos exames solicitados foi a acentuada linfopenia, corroborando com os achados de Feldman et al. (2000) que garantem que há desenvolvimento de marcada linfopenia em filhotes infectados experimentalmente com o vírus da CC, pois o vírus tem predileção por células linfóides.

No presente caso também foi encontrado a trombocitopenia, mas sendo restrita apenas ao primeiro exame. No segundo hemograma os níveis de plaqueta se encontravam dentro dos valores de normalidade. Silva et al. (2004) relatam que a trombocitopenia foi um achado freqüente em seus estudos e que apesar do mecanismo dela em associação a infecções virais ser pouco conhecido na medicina veterinária, é sabido que para o gênero Morbillivirus observa-se um aumento de anticorpos antiplaquetários, o que pode justificar o achado.

Houve também a presença do corpúsculo de inclusão, obtido por esfregaço sanguíneo no primeiro hemograma solicitado, o que confirmou a suspeita clínica. Martins et al. (2009) coloca que a visualização de corpúsculos de inclusão viral intracitoplasmático (corpúsculos de Lentz) em hemácias, leucócitos e demais amostras biológicas é de caráter definitivo no diagnóstico da cinomose.

Com base no tratamento, Santos (2006) afirma que não existe tratamento específico para cinomose, a terapêutica preconiza medidas de suporte, visando melhorar a imunidade do animal, com o objetivo de fortalecer o organismo e evitar infecções secundárias. Para tanto, é recomendado a administração de antibióticos de amplo espectro, antitérmicos, expectorantes, anticonvulsivantes, fluidoterapia, antieméticos, protetores gástricos, suplementos vitamínicos, corticóides, alimentação de boa qualidade, imunostimulantes e ainda técnicas alternativas como acupuntura, fisioterapia, entre outros.

Como não existem protocolos terapêuticos definitivos para o tratamento da doença, muitos priorizam as vacinas para a sua prevenção e assim diminuir a incidência da mesma. O protocolo utilizado no caso relatado segue a maioria das indicações. A conduta se resumiu basicamente ao seguinte protocolo: Administração de analgésico/antitérmico - dipirona; Suplemento vitamínico - Clusivol®; Antibiótico de amplo espectro a base de Sulfa + trimetoprim®, Diazepam®, Gardenal® para evitar crises convulsivas em casa e o ETNA®, que auxilia na recomposição do nervo periférico lesado por meio do fornecimento de nucleotídeos e vitamina B12, que são substâncias necessárias à sua recuperação e que vem sendo bastante utilizado nas clínicas e hospitais veterinários devido a sua eficácia.

6. CONCLUSÃO

Fundamentado em dados de literaturas diversas, concluiu-se que a cinomose é uma enfermidade altamente contagiosa e com alto índice de mortalidade, sendo a correta vacinação a melhor forma de prevenção da doença. A partir do histórico e sinais clínicos do animal e com base no hemograma associado ao esfregaço sanguíneo foi possível chegar ao diagnóstico, baseando-se principalmente no achado do Corpúsculo de Lentz. Embora a cinomose seja uma enfermidade muito estudada e rotineira nas clínicas veterinárias, ainda não há um tratamento antiviral específico, sendo a sua terapêutica basicamente de suporte e sintomática.

Contudo, a elaboração deste trabalho foi de grande importância, permitindo compreender um pouco melhor sobre a enfermidade, mostrando a importância de uma profilaxia intensa e de vacinação adequada visando um maior e melhor controle da doença. Medicamentos como o ETNA, comumente utilizado em clínicas veterinárias e Hospitais veterinários, têm seu estudo muito pouco difundido na literatura e trabalhos científicos, de onde me adveio uma dificuldade maior de demonstrar uma explicação mais aprofundada sobre o mesmo.

De forma enriquecedora, a criação do mesmo trouxe para minha formação, contribuições ímpares, desde a elaboração de um trabalho e conhecimento aprofundado do tema em questão, ao autoconhecimento na busca de atingir minhas metas.

7. REFERÊNCIAS

- AIELLO, S. E. **Manual Merck de veterinária**. Roca, 8ª ed. São Paulo, 2001.
- ALMEIDA, R. K. et al. Alterações citológicas do sangue periférico e da medula óssea de cães com cinomose. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v. 61, n. 6, 2009. p. 1255-1260.
- AMUDE, A. M. et al. The nervous form of canine distemper. **Veterinária e Zootecnia**. 2006. p. 125-136.
- AMUDE, A. M. et al. **Clinicopathological findings in dogs with distemper encephalomyelitis presented without characteristic signs of the disease**. *Research in Veterinary Science*. 2007. 1(82):10-15.
- ANDRADE, S. F. **Manual de terapêutica veterinária**. 2 ed. São Paulo: Roca, 2002. p. 597-598.
- APPEL, M. J. G.; SUMMERS, B. A. Pathogenicity of morbilliviruses for terrestrial carnivores. **Vet. Microbiol.** v.44, 1995. p. 187-191.
- APPEL, M. J. G. Cinomose. In: BARR, S.C.; BOWMAN, D.D. **Doenças Infecciosas e Parasitárias em Cães e Gatos**. Rio de Janeiro: Livraria e Editora Revinter Ltda, 2010. Cap. 23. p. 113-118.
- BARBOSA, J. M; PASSOS, R. F. B. **Análises dos casos de cinomose H. V. São Francisco de Assis na Faculdade Latino americana – Anápolis-GO**. In: Ensaio e ciências: Ciências Biológicas, agrárias e da saúde. Goiânia. v.12, n.01, 2008. p. 139-150.
- BARBOSA, T. E. et al. Avaliação laboratorial da cinomose canina – estudo retrospectivo de 25 casos no município de Araçatuba, SP. **Revista de Ciências Agroveterinárias, Lages**. São Paulo, 2011. p.113-118.
- BEINEKE, A.C. et al. **Pathogenesis and immunopathology of systemic and nervous canine Distemper**. *Vet. Immunol.* 2009. p. 1–18.
- BIAZZONO, L. et al. **Avaliação da resposta imune humoral em cães jovens imunizados contra a cinomose com vacina de vírus atenuado**. *Brazilian Journal Veterinary Research and Animal Science*. São Paulo, 2001. V. 38, n.5, p. 245-250.
- BIRCHARD, S. J; SHERDING, R.G. **Manual Saunders - Clínica de pequenos animais**. 2 ed. São Paulo: Roca, 2003. 1591p.
- BIRCHARD, S. J.; SHERDING, R. G. **Manual Saunders - Clínica de pequenos animais**. 3 ed. São Paulo: ROCA, 2008. 2048p.
- BLANCOU, J. **Dog distemper: imported into Europe from South America?** *Hist. Med. Vet.*, v.29, n.2. 2004. p.35-41.

- BORBA, T. R. et al. **Cinomose: Dados epidemiológicos Maringá-PR**. In: Iniciação Científica Cesumar. v. 04, n.1. 2002. p. 53-56. Disponível em: <<http://www.cesumar.br/pesquisa/periodicos/index.php/iccesumar/article/viewFile/50>>. Acesso em: 20/12/2016.
- BRANDÃO, L. **A cinomose canina pode ser controlada com vacinação e higiene**. 2005. Disponível em: <<http://www.petbr.com.br/infor26.asp>>. Acesso em: 04.03.17.
- BRAZ, G. F. **Padronização e teste da técnica de imunofluorescência direta para o diagnóstico da cinomose canina**. 2009. 43 f. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Veterinária. 2009.
- CARVALHO, O. V. et al. **Immunopathogenic and neurological mechanisms of canine distemper virus**. *Advances in Virology*. 1(1):1-10. 2012
- CURTI, M. C. et al. Avaliação de um kit de imunoensaio cromatográfico para detecção do antígeno do vírus da cinomose em cães com sinais sistêmicos ou neurológicos da doença. **Semina: Ciências Agrárias**. 33(6): 2383-2390. 2012
- DEEM, S. L. et al. Canine distemper in terrestrial carnivores: a review. **Journal of Zoo and Wild life Medicine**. Lawrence, v. 31, n. 4. 2000. p. 441-451.
- DIAS, M. B. M. C. et al. **Cinomose canina: revisão de literatura**. *Medicina Veterinária*. 2012. 6(4): 32-40.
- ELIA, G. **In vitro efficacy of ribavirina gainst canine distemper virus**. 2008. 77:108-113.
- ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C.; **Tratado de medicina interna veterinária**. 4 ed. São Paulo: Manole, 1997. 1491p.
- ETTINGER, S. J.; Feldman, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária: Doenças do Cão e do Gato**. v.1, 5 ed., p.440-441. Editora Guanabara Koogan S.A. 2004.
- ETTINGER, S. J. et al. **Tratado de medicina interna veterinária. Moléstias do cão e do gato**. 4 edição. São Paulo: Manole, 2005.
- FELDMAN, B.F. et al. **Schalm's veterinary hematology**. 5 ed. 2000. 787p.
- FRASER, C. M. et al. **Manual Meck de Veterinária: um manual de diagnóstico, tratamento, prevenção e controle de doenças para o veterinário**. 7 ed. São Paulo: Roca, p. 494 – 496, 1997.
- FREITAS-FILHO, E. G. et al. Prevalência, fatores de risco e associações laboratoriais para cinomose canina em Jataí-GO. **Enciclopédia Biosfera**, v. 10, n. 18. 2014. p. 2356-2365.

GAMA, F. G. V. et al. Caracteres físicoquímicos e citológicos do liquor de cães em diferentes fases da cinomose. **In: Ciência Rural**. Santa Maria. 2005. v. 35, n. 3, p. 596-601.

GAMA, F. G. V. et al. 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**, v. 59, n.1. 2007. p.77-80.

GEBARA, C. M. S. et al. Lesões histológicas no sistema nervoso central de cães com encefalite e diagnóstico molecular da infecção pelo vírus da cinomose canina. **Arq.Bras. Med. Vet. Zootec.**, v.56, n.2. 2004. p.168-174.

GREENE, G. E. **Infectious diseases of the dog and the cat**. Philadelphia: W.B. Saunders, 1998. p. 820.

GREENE, C. E.; APPEL, M. J. **Canine Distemper. Infectious Disease of the Dog and Cat**. Philadelphia: Saunders, 2006. p. 25-41.

GREENE, C. E.; VANDEVELDE, M. **Canine Distemper. Infectious Diseases of the dog and cat**. Fourth Edition, Elsevier, St. Louis, Missouri. 2012. p. 25-42.

GREENE, C. E. **Doenças Infeciosas em Cães e Gatos**. 4 ed. E-book. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. Disponível em: <https://issuu.com/guanabarakoogan/docs/greeneamostras> Acesso em fevereiro/2017.

GRÖNE, A. et al. Interleukin-1 α , -6, -12 and tumor necrosis factor- α expression in brains of dogs with canine distemper virus infection. **Journal of Neuroimmunology**. V. 110. 2000. p 20-30.

HARTMANN, T. L. S. et al. Anticorpos neutralizantes contra os vírus da cinomose e da parainfluenza em cães de canis dos municípios de Novo Hamburgo e Porto Alegre, RS, Brasil. **Cienc. Rural**, v.37, n.4. 2007. p.1178-1181.

HASS, R. et al. Níveis de anticorpos contra o vírus da cinomose canina e o parvovírus canino em cães não vacinados e vacinados. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. 2008. 60 (1): 270-274.

HEADLEY, S. A. et al. Epidemiological features and the neuropathological manifestations of canine distemper virus-induced infections in Brazil: a review. **Semina: Ciências Agrárias**. Londrina, v.33, n.5. 2012. p.1945–1978.

HOSKINS, J. D. Doenças Virais Caninas. **Tratado de medicina interna veterinária - Doenças do cão e do gato**. 5. ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2004. v. 2, p.440-445.

HOSKINS, J. D. Doenças Virais Caninas. **Tratado de Medicina Interna Veterinária: Doenças do cão e do gato**. 5. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. v1, cap. 88. p. 440-444.

JONES, C. T. et al. **Patologia Veterinária**. São Paulo: Manole, 2000. p.1415.

JULIANO, R. S. Imunoprofilaxia de cães e gatos. **Ciência Animal Brasileira**. Suplemento, n. 5, I congresso do centro - Oeste de Veterinários de Pequenos Animais. Goiânia: UFG, 2004. p. 81- 85.

LIDLAW, P. P.; DUNKIN, F. W. Studies in dog, distemper III. The nature of the virus. **J. Comp.Pathol.** v. 39. 1926. p. 222-230.

LAMB, R. A.; KOLAKOFSKY, D. Paramyxoviridae: the viruses and their replication. **Fields virology**. 3 ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. V.1. p.11771204.

LAN, N. T. et al. Comparative analyses of canine distemper viral isolates from clinical cases of canine distemper in vaccinated dogs. **Veterinary Microbiology**, v. 115, n. 1-3, 2006. p. 32-45.

LATHA, D. et al. Development of recombinant nucleocapsid protein based IgM-ELISA for the early detection of distemper infection in dogs. **Vet. Immunol Immunopathol.** Amsterdam. v. 119, n. 15. 2007. p. 278-286.

LIN, C. et al. **Pharmacokinetics and metabolism of ribavirin in rats and Cynomolgus monkeys**. Antimicrob. Agents Chemother. 2003. 47:1395-1398.

LÓPEZ, A. 2007. Respiratory System, p.463-542. In: McGavin M.D. & Zachary J.F. (Ed.). **Pathologic Basis of Veterinary Disease**. 4th ed. Mosby Elsevier, St Louis.

LÚCIO, E. C. et al. Análise epidemiológica da infecção pelo vírus da cinomose, em cães do município de Garanhuns, Pernambuco, Brasil. **Semina: Ciências Agrárias**. 2014. 35(3):1323-1330.

MANGIA, S.H. **Tratamento experimental de cães naturalmente infectados com o vírus da cinomose na fase neurológica com o uso de ribavirina e dimetil-sulfóxido (DMSO)**. Botucatu, 2008. Tese (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho. 2008.

MANGIA, S. H. **Avaliação do tratamento experimental de cães naturalmente infectados com o vírus da cinomose na fase Neurológica com ribavirina, prednisona e dmsO através da Rt-pcr**. Tese - doutorado. Faculdade de Med. Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual. Botucatu, SP. 2011.

MARTINS D. B. et al. Cinomose canina – Revisão de Literatura. **Acta Veterinaria Brasilica**. Mossoró, v.3, n.2. 2009. p. 68-76.

MENDONÇA, R. B. et al. Respostas hematológicas em cães naturalmente infectados pelo vírus da cinomose: estudo retrospectivo de casos. **Rev. Bras. Ciên. Vet.**, v.7. 2000. p.114.

MONTGOMERY, D. L. Astrocytes: form, functions, and roles in disease. **Vet Pathol.**, v. 31, n. 2. 1994. p. 145-7.

MONTI, F. S. **Anticorpos contra o vírus da cinomose em cães vacinados em diferentes estabelecimentos da área urbana do município de Viçosa/MG**. Tese

(Mestrado em Medicina Veterinária) - Universidade Federal de Viçosa, Minas Gerais. 2004.

MONTI, F. S. et al. **Anticorpos contra o vírus da cinomose de cães vacinados em diferentes estabelecimentos.** *Ceres.* 2007. 54(311):14-19.

MORO, L.; VASCONCELOS, A. C. Patogenia da imunossupressão na cinomose canina. **A Hora Veterinária**, v. 17, n. 102. 1998. p. 53-7.

MORO, L. et al. **Apoptose na desmielinização da cinomose canina.** v. 20, n. 2. 2004. p. 171-178.

NEGRÃO, F. J. et al. Perfil de restrição de um fragmento do gene da hemaglutinina amplificado pela RT-PCR a partir de estirpes vacinais e selvagens do vírus da cinomose canina. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia.** v.58, n.6. 2006. p.1099-1106.

NEGRÃO, F. J. et al. Avaliação da urina e de leucócitos como amostras biológicas para a detecção ante mortem do vírus da cinomose canina por RT-PCR em cães naturalmente infectados. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.** v.59, n.1. 2007. p. 253-257.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina Interna de Pequenos Animais.** 2. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. p.1012-1014.

NELSON R. W.; COUTO, C. G. **Medicina Interna de Pequenos Animais.** 3 ed. Editora Elsevier Ltda. 2006. p.1235-1237..

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina Interna de Pequenos Animais.** Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. p.1441.

NICOLLE, C. **La maladie du jeune age des chiens est transmissible expérimentalement a l'homme sous forme inapparente.** *Arch. Inst. Pasteur Tunis,* v.20. 1931. p.312-323.

NONINO, R. G. et al. Detecção molecular e análise filogenética do gene H de amostras do vírus da cinomose canina em circulação no município de Campinas, São Paulo. **Pesq. Vet. Bras.** v. 32, n. 1. 2012. p. 72-77.

NORRIS, J. M. et al. Canine distemper: re-emergence of an old enemy. **Aust. Vet. Journal.** v. 84. 2006. p. 362-363.

OLIVEIRA, A. C. et al. Cinomose canina – Relato de caso. **Revista científica eletrônica de Medicina Veterinária.** Garça – SP. 2009.

ORSINI, H.; BONDAN, E. F. Patogenia das lesões do sistema nervoso central (SNC) na cinomose canina. *Clínica Veterinária: Revista de educação continuada do clínicoveterinário de pequenos animais.* São Paulo. n.74. 2008. p.28-31.

OTAKI, M. Inhibition of measles virus and subacute sclerosingpanencephalitis virus by RNA interference. **Antiviral Research.** 2006. p. 105-11.

PLATT, S. R.; OLBY, N. J. Neurological Emergencies. **Manual of Canine and Feline Neurology**. England: BSAVA, 2004, cap.19, p.320-336.

QUINN, P. J. et al. **Microbiologia Veterinária e Doenças Infecciosas**. Porto Alegre: Artmed, 2005.

RAILA, J. et al. Retinol and Retinyl Ester Responses in the Blood Plasma and Urine of Dogs after a Single Oral Dose of Vitamin A. **The Journal of Nutrition**. 2002; 132: 6.

RODENEFFER, C. et al. Disease Manifestations of Canine Distemper Virus Infection in Ferrets Are Modulated by Vitamin A. **Journal of Nutrition**, 2007, 137. p. 1916-1922.

SANTOS, B. M. **Cinomose canina – Coordenação de pós graduação curso de pós-graduação "Lato sensu" em clínica médica e cirúrgica de pequenos animais**. Goiânia, agosto de 2006.

SAWATSKY, B. et al. Canine distemper virus. The Biology of Paramyxoviruses. **Caister Academic Press**. Norfolk. 2011. p. 275–291.

SEEHUSEN, F. et al. Vimentina-positive astrocytes in canine distemper: a target for canine distemper virus especially in chronic demyelinating lesions. **Acta Neuropathology**. v. 114, n. 6. 2007. p. 597-608.

SHERDING, R. G. Cinomose. In: BIRCHARD, S. J., SHERDING, R.G., **Manual Saunders: clínica de pequenos animais**. 2 ed. São Paulo: Rocca, 2003. p. 117-120.

SHERDING, R. G.; BIRCHARD, S. J. **Manual Saunders – Clínica de Pequenos Animais**. São Paulo: Roca, 2008.

SHIMADA, A. et al. Localization of metallothionein-I and II in hypertrophic astrocytes in brain lesions of dogs. **The Journal of Veterinary Medical Science**. v. 60, n. 3, p. 351-8, 1998.

SILVA, L. H. et al. Diagnóstico diferencial entre a raiva e a cinomose canina em amostras de cérebro de cães examinadas no período de 1998 a 2001 na região de araçatuba, Sp, Brasil. **Arquivos do Instituto Biológico**. v. 71, n.3. 2004. p.317-321.

SILVA, I. N. G. et al. Perfil hematológico e avaliação eletroforética das proteínas séricas de cães com cinomose. **Arquivo brasileiro de medicina veterinária e zootecnia**. v. 57, n. 1. 2005. p. 136-139.

SILVA, et al. Aspectos clinicopatológicos de 620 casos neurológicos cinomose em cães. **Pesq. Vet. Bras**. v. 27, n. 5. 2007 p. 215-220.

SILVA, M.C. et al. Neuropatologia da cinomose canina: 70 casos (2005-2008). **Pesq. Vet. Bras**. v. 29, n. 8. 2009. p. 643-652.

SILVA A.P. et al. Aspectos moleculares do vírus da cinomose canina e seus impactos na epidemiologia da infecção na América do sul. **Revista CFMV - Conselho Federal de Medicina Veterinária**. 2015. 21(66):72-77.

SIPS, G. F. et al. Involvement of demyelinating disease. **Rev. Med. Virol.** v.17. 2007. p.223-244.

SONNE, L. **Achados patológicos e imunoistoquímicos de cães infectados pelo vírus da cinomose canina**. Tese (Mestrado em Ciências Veterinárias) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 2008.

SONNE, L. et al. **Achados patológicos e imuno-histoquímicos em cães infectados naturalmente pelo vírus da cinomose canina**. Pesquisa Veterinária Brasileira. 2009. p.143-149.

SPINOSA, H. S. et al. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011, 824p.

SUMMERS, B. A. et al. Early events in canine distemper demyelinating encephalomyelitis. **Acta Neuropathol.** v. 46, n. 1. 1979. p. 1-10.

SUMMERS, B. A.; APPEL, M. J. Aspects of canine distemper virus and measles virus encephalomyelitis. **Neuropathol. Appl. Neurobiol.**, v.20. 1994. p.525-534.

TIPOLD, A. et al. Neurological manifestations of canine distemper virus infection. **J. Small Anim. Pract.** v. 33. 1992. p. 466-470.

TUDURY, E. A. et al. Observações clínicas e laboratoriais em cães com cinomose nervosa. **Ciência Rural**. Santa Maria, v.27, n.2. 1997. p.229-235.

VANDEVELDE, M.; ZURBRIGGEN, A. The neurobiology of canine distemper virus infection. **Veterinary Microbiology**, v. 44. 1995. p. 271-280.

VANDEVELDE, M.; ZURBRIGGEN, A. **Demyelination in canine distemper virus infection: A review**. **Acta Neuropathol.**, v. 109. 2005. p. 56-68.

VIANA, K. F.; TEIXEIRA, N. S. Ribavirina e fase nervosa da cinomose: cura clínica, mas não esterilizante - Relato de dois casos. **Rev. Bras. Med. Vet.** 2015. 37(1): 29-32.

VICENTE, A. F. et al. Perfil Hematológico em Cães Infectados Naturalmente por Cinomose com Presença de Corpúsculo de Sinoglia Lentz, em Vassouras – RJ. **Rev. de Saúde**. Vassouras, v. 1, n. 1. 2010. p. 49-54.

YOUSSEF, S. et al. The HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promotes a Th2 bias and reverses paralysis in central nervous system autoimmune disease. **Nature**. v.420, n.6911. 2002. p.78-84.

WU, J. Z. et al. **Phosphorylation of ribavirin and viremide by adenosine kinase and cytosolic 5'-Nucleotidase II: implications for ribavirin metabolism in**

erythrocytes. Antimicrobial Agents and Chemo therapy, 2005. v. 49, n. 6, p. 2164-2171.

ZANINI, M. S.; SILVA, S. C. **Material didático: Doenças virais.** Departamento de zootecnia e Engenharia Rural. Universidade Federal do Espírito Santo, Cinomose. Espírito Santo. 2006.