

## ASPECTOS GERAIS DA CINMOSE

---

Márcio Aparecido Pereira<sup>1</sup>, Luis Miguel Lobo<sup>1</sup>, Rennan Lopes Olio<sup>1</sup>, Amilton Cesar dos Santos<sup>1</sup>, Diego Carvalho Viana<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pós-graduando em Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres da Universidade de São Paulo/USP (diego\_carvalho\_@hotmail.com)

Recebido em: 12/04/2014 – Aprovado em: 27/05/2014 – Publicado em: 01/07/2014

---

### RESUMO

A Cinomose é uma doença viral, altamente contagiosa que acomete principalmente os cães, outros carnívoros e alguns felinos. É multissistêmica grave por possui um alto índice de mortalidade. O cão doméstico representa o principal hospedeiro podendo ser transmissor do vírus também a animais selvagens, as manifestações clínicas respiratórias, gastrointestinais e neurológicas são as mais comuns em cães acometidos pela cinomose. O sistema nervoso central (SNC) é acometido com maior incidência nas regiões perivasculares, subependimárias e subpiais e ao redor do quarto ventrículo. O diagnóstico clínico geralmente é realizado com base no exame físico, anamnese e exames complementares laboratoriais, pela visualização de corpúsculos de inclusão de Lenz em esfregaço sanguíneo. No diagnóstico *post mortem* os principais tecidos utilizados são pulmões, cérebro, tecido linfático e bexiga.

**PALAVRAS-CHAVE:** Corpúsculos de Lenz, Sistema Nervoso Central, Virus

### THE GENERAL ASPECTS OF DISTEMPER

#### ABSTRACT

The canine distemper is a highly contagious viral disease, which affects mainly dogs, cats and some other carnivores. It is a severe multisystem disease, which has a high mortality rate. The domestic dog is the main host, and can also transmit the virus to wildlife. Respiratory, gastrointestinal and neurological disorders are the most common clinical manifestations in dogs affected by canine distemper. The central nervous system is more affected organ, principally its perivascular, subpial and subependimarios regions and around the fourth ventricle. The clinical diagnosis is generally made based on physical examination, medical history and by viewing of Lenz corpuscle inclusion in blood smear by laboratory complementary exams. Lungs, brain, lymph, and bladder are the main tissues used in postmortem diagnosis. Currently there is no effective therapy for canine distemper, but only symptomatic treatment. Therefore, canine distemper can be considered an important disease in the veterinary clinic.

**KEYWORDS:** Virus, Lenz corpuscles, Central Nervous System.

## INTRODUÇÃO

A Cinomose é uma doença viral, altamente contagiosa que acomete principalmente os cães e outros carnívoros tais como: lobos, raposas bem como alguns felinos: leões, leopardos e tigres (NORRIS et al., 2006; SILVA et al., 2007). Diferentes espécies da ordem Carnívora, como *Ailuridae*, *Canidae*, *Hyaenidae*, *Mustelidae*, *Procyonidae*, *Ursidae*, *Viverridae* e *Felidae* são relatadas como susceptíveis à infecção pelo vírus da cinomose e a mortalidade varia bastante entre as espécies (APPEL & SUMMERS, 1995). É uma doença imunossupressora multissistêmica grave mundialmente importante, possui um alto índice de mortalidade inferior apenas ao da raiva canina (GEBARA et al., 2004; SILVA et al., 2005).

Há relatos sobre a cinomose canina que datam de 1746 na América do Sul. Anos mais tarde, em meados de 1760 a doença foi descrita na Espanha, Inglaterra, Itália e Rússia. Em 1763, cerca de 900 cães morreram em um único dia em Madri. Somente em 1853, surgiu a teoria de que a cinomose dos cães poderia ter sido importada do Peru para a Europa, com entrada inicial feita por colonizadores espanhóis no século XVII (BLANCOU, 2004; MARTINS et al., 2009).

No Brasil milhares de cães morrem todos os anos acometidos pela cinomose, em um recente estudo realizado pelo Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) constatou-se que esta é a principal causa que levam a realização de eutanásia em cães necropsiados na Mesorregião Central do Rio Grande do Sul (FIGHERA et al., 2008).

Para muitos países a cinomose representa um risco econômico em potencial, para Finlândia, por exemplo, que é grande produtora de pele de animais, está entre os susceptíveis à raposa, sendo que um surto poderia ser catastrófico para a economia local (RIKULA et al., 2001). É importante ressaltar que a cinomose pode ter um papel decisivo na possível extinção de animais selvagens já que o vírus tem um alto índice de morbidade e letalidade nestas espécies. Um exemplo desta situação são os parques africanos, onde o cão selvagem africano (*Lycoanpictus*) vem desaparecendo em função da doença (VAN DE BILT et al., 2002). Ela é também um importante modelo de estudo, por provocar lesões neurológicas que em alguns aspectos se assemelha a algumas doenças desmielinizantes dos humanos como a Esclerose múltipla (BOTTERON et al., 1992) e a panencefalite esclerosante subaguda (OBEID E. et al., 1995).

O objetivo deste trabalho é revisar os sintomas, formas de prevenção, ressaltando os mecanismos de transmissão da doença, além de destacar com propriedade características da fase neurológica da cinomose.

## O VIRUS

O vírus da cinomose canina (Canine distemper vírus – CDV) pertence ao gênero *Morbilivirus*, subfamília *Paramyxovirinae* da família *Paramyxoviridae* (HARTMANN et al., 2007; ORSINI, 2008). É um vírus de RNA de fita simples e orientação negativa, possui envelope e, como outros *Morbilivirus*, usa o *signaling lymphocyte activation molecule* (SLAM)/CD150 como receptor celular, o que explica seu linfotropismo (TATSUO et al., 2001; MORO et al., 2004). Foi descrito pela primeira vez no início do século XX, no entanto seus estudos não foram aceitos de imediato pela comunidade científica da época, pois se atribuía ao papel patogênico da *Bordetella bronchiseptica* (MARTINS et al., 2009).

Somente após os trabalhos de LAIDLAW & DUNKIN (1926), a doença foi aceita como sendo de etiologia viral, na época eles apresentaram os *ferrets*

(*Mustelaputorius furo*) como susceptíveis à infecção pelo CDV. Posteriormente ARMSTRONG & ANTHONY (1942); CABASSO et al., (1956) citados por MARTINS et al., (2009) e atualmente, continua sendo descoberto em novas espécies (HARDER & OSTERHAUS, 1997). Existe apenas um sorotipo do vírus, no entanto há cepas biologicamente diferentes, algumas menos virulentas que causam manifestações leves outras mais virulentas que causam manifestações agudas graves (REZENDE et al., 2009).

O contágio pelo vírus acontece principalmente pelas vias aéreas por meio da inalação de aerossóis contaminados eliminados por até 60-90 dias após a infecção, mas principalmente na fase aguda, 1-2 semanas, sendo as fontes de infecção mais comuns o ar, água e alimentos contaminados (SANTOS, 2006).

A infecção e a replicação viral acontece nas tonsilas palatinas e nos linfonodos brônquicos, posteriormente os vírus infectam células migratórias (macrófagos e linfócitos) e dissemina-se por outros órgãos e daí para todos outros tecidos. De 6 a 8 dias da exposição os linfonodos ficam altamente infectados, ao 14º dia os cães que tiverem uma boa resposta celular e humoral muitas vezes nem apresentam sinais clínicos da doença, ficando os anticorpos específicos responsáveis por neutralizarem o vírus e inibir sua replicação, por outro lado quando esta resposta imune for deficiente o animal apresentara sintomatologia podendo chegar ao óbito (APPEL, 1995). O envolvimento da medula óssea representa uma rota de infecção para outras células circulantes, tais como leucócitos eritrócitos (McLAUGHLIN et al., 1985).

### **SINAIS CLÍNICOS**

Manifestações clínicas respiratórias, gastrointestinais e neurológicas são as mais comuns em cães acometidos pela cinomose (ALMEIDA et al., 2009). O grau de comprometimento do SNC depende da estirpe viral, idade e da imunocompetência do indivíduo acometido (GEBARA et al., 2004). Atinge animais de qualquer idade tendo predileção por animais jovens e os não vacinados (TIPOLD et al., 1992; CHAPPUIS, 1995).

Pode se apresentar no SNC na forma de três síndromes clínicas conhecidas como encefalomielite dos cães jovens, encefalomielite multifocal dos cães adultos e encefalite dos cães idosos (AMUDE et al., 2006; SILVA et al., 2007). O cão doméstico representa o principal hospedeiro podendo ser transmissor do vírus também a animais selvagens (ALEXANDER & APPEL, 1994). Os animais infectados podem apresentar a forma sintomática ou assintomática em ambos os casos são fonte de infecção importante para os susceptíveis. Se a infecção da fêmea ocorrer durante a gestação pode haver infecção transplacentária e neonatal. Na infecção transplacentária os filhotes podem desenvolver sinais neurológicos durante as primeiras 4-6 semanas de vida e dependendo do estágio da gestação em que se der a infecção, podem ocorrer abortos, natimortos ou neonatos vivos fracos (KRAKOWKA et al., 1987).

Os indivíduos infectados pelo CDV geralmente apresentam sinais clínicos com alterações respiratórias, gastrintestinais, dermatológicas, oftálmicas e neurológicas sequencialmente, simultaneamente ou isoladamente (SILVA et al., 2009). Nenhum sinal clínico é patognomônico (TUDURY, 1997), mas a ocorrência simultânea de alguns destes podem direcionar o diagnóstico como distúrbios neurológicos multifocais acompanhados de febre, diarreia, corrimento ocular, hiperqueratose naso digital e mioclonias. As alterações hematológicas frequentemente encontradas são anemia, linfopenia que esta relacionada com atrofia e necrose do tecido linfóide

produzida pela ação do vírus, leucopenia 4 a 6 dias após a infecção e podendo haver após esse período leucocitose devido à infecção bacteriana secundária (TUDURY, 1997).

Segundo trabalho realizado por ALMEIDA et al. (2009), que analisaram hemograma e milelograma de 15 cães com cinomose, pode-se observar que 88,9% dos animais mostraram redução da contagem de hemácias, da concentração de hemoglobina e/ou do hematócrito, caracterizando anemia. Resultados semelhantes foram observados por KRAKOWKA et al. (1987) que relataram ser a anemia o principal achado hematológico da série vermelha em cães com cinomose. Cães com encefalite causada por CDV podem apresentar alterações no liquor, como aumento de proteínas e pleocitose com predomínio de mononucleares (BEINEKE, 2009). Dependendo da região do SNC acometida pelo CDV os sinais neurológicos podem variar, entretanto as mioclonias, convulsões, paralisia dos membros pélvicos, ataxia, juntamente com sinais cerebelares como tremores e hipermetria são os mais comuns em cães com a forma neurológica da doença (GEBARA, 2004).

Em um trabalho realizado por SILVA et al. (2007) em que foram analisados 620 casos neurológicos de cães com cinomose e necropsiados pelo laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), em que os cães apresentaram um único sinal clínico ou uma combinação deles, os sinais clínicos neurológicos mais prevalentes em ordem decrescente de frequência foram mioclonia, ataxia, convulsão e paraplegia. Dentre os distúrbios do movimento involuntário, a mioclonia foi o sinal clínico mais comum (238/620 [38,4%]), seguida de convulsão (115/620 [18,5%]), opistótono (13/620 [2,1%]), tremores (12/620 [1,9%]) e movimentos de pedalagem (6/620 [1,0%]). As disfunções motoras e posturais observadas foram ataxia (155/620 [25,0%]), paraplegia (83/620 [13,4%]), tetraplegia (44/620 [7,1%]) e inclinação lateral da cabeça (Head tilt) (12/620 [1,9%]).

A mioclonia, segundo estes mesmos autores, foi o sinal neurológico mais prevalente nos cães deste estudo, relatada em 38,4% dos cães afetados. Esta mioclonia é caracterizada por contrações musculares involuntárias repetitivas e rítmicas que podem estar presentes sem qualquer outra manifestação clínica. Frequentemente, a mioclonia é restrita ao grupo muscular flexor de um membro, mas também pode ocorrer em combinações de grupos musculares em mais de um membro, nos músculos faciais ou nos músculos da mastigação (LORENZ & KORNEGAY, 2006). Outras enfermidades descritas em cães podem causar a mioclonia, todas raras e algumas restritas a determinadas raças (AMUDE et al., 2006; LORENZ & KORNEGAY, 2006), no entanto, a cinomose sempre deve ser considerada a primeira opção no estabelecimento dos diagnósticos diferenciais frente a um cão com mioclonia (SILVA et al., 2007).

### **FASE NEUROLÓGICA**

O mecanismo exato pelo qual o CDV penetra e se dissemina pelo SNC ainda não está bem esclarecido, entretanto acredita-se que ele entra no sistema nervoso central por meio das células migratórias vinda da circulação sistêmica já que existe migração destas para o parênquima e sendo encontradas nela antígenos virais (ORSINI & BONDAN, 2008). Outra teoria é sugerida por vários autores (HIGGINS ET AL., 1982; VANDEVELDE ET AL., 1985; VANDEVELDE & ZURBRIGGEB, 2005; BEINEKE ET AL., 2009) que o vírus alcança o SNC através do líquido cefalorraquidiano tendo em vista que na maior parte das vezes as lesões ocorrem no encéfalo (SILVA et al., 2009).

A infecção do SNC segue uma determinada sequência, inicialmente células mononucleares presentes na pia-máter em seguida células mononucleares encontradas no líquido e nas regiões perivasculares do tecido nervoso, posteriormente células ependimárias (que revestem as cavidades encefálicas e do canal medular) e glias (essenciais à sustentação e à manutenção neuronal) são infectadas e, por fim, há o acometimento de neurônios (ORSINI & BONDAN, 2008).

A infecção pelo CDV causa desmielinização em diferentes regiões do SNC, entretanto é observada com maior incidência nas regiões perivasculares, subependimárias e subpiais e ao redor do quarto ventrículo (ORSINI & BONDAN, 2008). A desmielinização é uma lesão frequente no SNC dos animais acometidos, foi o que observaram SILVA et al. (2009) que compararam histologicamente as lesões causadas pelo CDV no SNC de 70 cães, pode-se constatar que em 91,4% (64/70) a desmielinização estava presente.

A mielina, material isolante composto principalmente por lipídios, é uma estrutura membranosa, característica dos tecidos nervosos, que tem por função aumentar a velocidade de transmissão de estímulos entre neurônios e seus alvos (NEGRÃO et al., 2007). Consiste na deposição em espiral de membranas de células mielinogênicas ao redor de axônios neuronais, formando segmentos, denominados internódios, que se intercalam com regiões do axônio desprovidas de mielina (nódios de Ranvier), onde ocorre a atividade eletrogênica. É produzida por oligodendrócitos e por células de Schwann, respectivamente, no SNC e no Sistema Nervoso Periférico (SNP) (NEGRÃO et al., 2007; ORSINI & BONDAN, 2008).

A desmielinização corresponde ao processo de remoção de bainhas de mielina previamente formadas, podendo acontecer como resultado de diversos eventos patológicos que acometem o organismo, tais como intoxicações, distúrbios metabólicos e funcionais, infecções, lesões mecânicas e inflamações. Pode ocorrer de duas formas principais: o dano direto da mielina ou das células mielinogênicas (desmielinização primária) e a lesão axonal, que promove a degeneração mielinica como efeito secundário (desmielinização secundária) (HARTMANN et al., 2007). Há hipótese de que na cinomose aconteçam as duas formas (ORSINI & BONDAN, 2008).

Histologicamente, as lesões desmielinizantes caracterizam-se por vacuolização e perda multifocal de mielina no SNC, podendo apresentar-se sob três formas distintas: aguda, inicial, não acompanhada por processo inflamatório apenas desmielinização; subaguda desmielinização acompanhada de inflamação leve a moderada e crônica, desmielinização acompanhada de inflamação moderada a acentuada e malacia (HARTMANN et al., 2007; ORSINI & BONDAN, 2008). A forma aguda se correlaciona com a imunossupressão inicial gerada pelo vírus ao acometer os linfócitos da circulação periférica e a crônica, com o restabelecimento do número de linfócitos na circulação (WUNSCHMANN et al., 1999; VANDELVELDE & ZURBRIGEN, 2005).

A desmielinização aguda é caracterizada pelo desenvolvimento de lesões na ausência de infiltração mononuclear (GLAUS et al., 1990; ZURBRIGEN et al., 1993). Apresenta vacuolização da mielina e uma extensa proliferação e hipertrofia de astrócitos, nos quais se observam inclusões virais no núcleo e no citoplasma (GLAUS, 1990). Na forma crônica, além da desmielinização severa e da reação astrocitária intensa, observam-se dispersão de células inflamatórias pelo parênquima nervoso e presença de manguitos perivasculares, constituídos por plasmócitos, monócitos e linfócitos (ORSINI & BONDAN, 2008).

Alguns mecanismos poderiam ser sugeridos como promotores da perda de mielina, como, por exemplo, a ação direta dos vírus aos oligodendrócitos, matando-os ou alterando suas funções mielinogênicas (MONTGOMERY, 1994). Entretanto, a afecção direta não é observada em nenhuma das duas formas de desmielinização (JONES, 2000), com exceção de raras células (1 a 2%), nas quais nucleocapsídios virais foram encontrados durante a infecção pelo CDV, estudos ultraestruturais e imunoistoquímicos não demonstram a presença de antígenos virais no interior de oligodendrócitos, mesmo nos que apresentam sinais de degeneração. Apesar de ZURBRIGGEN et al. (1993) terem constatado a presença de sequências de ácidos nucléicos virais em diversos oligodendrócitos, tais células não continham partículas virais completas, indicando que, apesar da infecção evidente, a replicação viral não ocorre nesse tipo celular e, portanto, a degeneração dessas células provavelmente não se deve, de forma direta, à infecção pelo CDV.

Uma vez descartada a ação viral direta sobre os oligodendrócitos (GLAUS, 1990; ZURBRIGGEN et al., 1993) e devido à alta sensibilidade dessas células à ação de alguns elementos do sistema imunológico, as reações imunomediadas têm sido sugeridas como promotoras da desmielinização (MONTGOMERY, 1994). Assim, a destruição da mielina poderia ser desencadeada ou por um processo indireto, devido à ação de fatores tóxicos, citocinas e anticorpos liberados durante a resposta imune antiviral ou pela sensibilização do sistema imunológico contra porções da mielina semelhantes a componentes virais (VANDELDELDE et al., 1981; BOTTERON et al., 1992).

Sabe-se que o CDV assim como outros vírus têm capacidade de codificar proteínas que se integram à membrana celular atraindo elementos do sistema imunológico para dentro do SNC, desmielinização imunomediada é fundamentada por diversos estudos que demonstram a presença de células inflamatórias e elementos do sistema imunológico no parênquima nervoso durante o processo de desmielinização (ORSINI & BONDAN, 2008). Macrófagos, linfócitos B e seus anticorpos, linfócitos T auxiliares (CD4+) e citotóxicos (CD8+), entre outras células, já foram descritos, exercendo suas funções no interior do SNC (VANDELDELDE & ZURBRIGGEN, 2005).

A presença de antígenos no SNC promove a ação de linfócitos e macrófagos podendo causar degeneração mielinica, entretanto estes eventos acontecem durante a fase crônica da desmielinização onde há grande quantidade destas células inflamatórias, por outro lado durante a fase aguda, tais células não são encontradas em quantidade suficiente para produzir tais lesões. Na fase aguda acredita-se que a desmielinização seja gerada pela ação direta do vírus a outros tipos celulares, como os neurônios ou as células da glia (astrócitos, microglíocitos, células endoteliais e células de Schwann) que poderiam promover a degeneração dos oligodendrócitos como efeito secundário (SUMMERS et al., 1979).

Na intenção de verificar a possibilidade de participação neuronal no desencadeamento da desmielinização do SNC na cinomose, alguns experimentos foram realizados (ORSINI & BONDAN, 2008). Observou-se, por exemplo, que a infecção neuronal direta pode resultar em degeneração axonal e consequente perda de mielina. No entanto, a maioria dos neurônios infectados pelo CDV permanece intacta e, portanto, não pode, por si só, desencadear a perda maciça de mielina observada nas lesões desmielinizantes (JONES, 2000). A replicação dos vírus nas células gliais também é sugerida como causa de desmielinização aguda, sendo capaz de responder prontamente a uma ampla variedade de estímulos, desenvolvendo funções inflamatórias tais como a apresentação de antígenos e a

liberação de toxinas e citocinas, poderia estar envolvida no desencadeamento das lesões desmielinizantes (GLAUS et al., 1990; ALOISI, 2001).

Os astrócitos são o principal tipo celular infectado pelo CDV e parecem desempenhar importantes funções na desmielinização, visto que os astrócitos reagem vigorosamente a uma ampla variedade de insultos ao SNC, ativando genes para a produção e para a liberação de uma diversidade de elementos, como citocinas e fatores tróficos (SHIMADA et al., 1998). Além disso, as lesões desmielinizantes iniciais são simultâneas à replicação dos vírus nos astrócitos (VANDEVELDE et al., 1981).

À semelhança do que é descrito na literatura (SUMMERS & APPEL, 1994; SILVA et al., 2007), corpúsculos de inclusão foram observados em astrócitos (geralmente naqueles hipertróficos) na maioria dos casos (82,8%) realizado por SILVA et al. (2007), astrogliose (hiperplasia e hipertrofia de astrócitos) foi uma lesão constante, observada em mais de 80% dos casos do mesmo estudo, ao todo foram analisados 70 amostras de SNC de cães com CDV.

Num experimento realizado por ZURBRIGGEN et al. (1993), no qual os autores promoveram a infecção de uma cultura mista de oligodendrócitos e astrócitos pelo CDV, observou-se que a infecção acometia os astrócitos, porém eram os oligodendrócitos que sofriam degeneração. Sugeriu-se, então, uma correlação entre as lesões nos oligodendrócitos se as alterações provocadas pelos vírus nos astrócitos, provavelmente devido à liberação de substâncias tóxicas pelos últimos. Apesar de a associação entre as alterações astrocitárias e a desmielinização ainda não ser clara, os astrócitos parecem desempenhar papéis fundamentais em vários aspectos das doenças nervosas (VANDEVELDE et al., 1983; NEUMANN, 2001).

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico clínico geralmente é realizado com base no exame físico, anamnese e exames complementares laboratoriais, pela visualização de corpúsculos de inclusão de Lenz em esfregaço sanguíneo e em impressões das mucosas nasais, vaginal e principalmente conjuntival, porém a ausência não exclui definitivamente a infecção pelo CDV (GEBARA, 2004; MARTINS, 2009). Para o diagnóstico *antemortem* tem sido utilizados outros métodos como a técnica de reação em cadeia pela polimerase precedida de transcrição reversa (RT-PCR), imunofluorescência, isolamento viral a partir de cultura celular (GEBARA, 2004; MARTINS, 2009).

Recentemente, observou-se que a urina é uma amostra biológica sensível para a detecção *antemortem* do CDV por RT-PCR em cães nos quais o diagnóstico clínico não foi possível, nestes o vírus pode ser detectado na urina por RT-PCR (AMUDE et al., 2006; SANTOS, 2006). Os resultados dos trabalhos de GEBARA et al. (2007) demonstraram que a técnica de RT-PCR foi um método eficiente para a realização do diagnóstico rápido, precoce e, principalmente, *antemortem* das formas sistêmica e neurológica da infecção pelo CDV. Existem ainda testes sorológicos como ELISA, porém na fase aguda os títulos de anticorpos pode estar baixo devido à imunossupressão causada pelo vírus dificultando o diagnóstico através deste método (NONINO et al., 2012).

No diagnóstico *post mortem* os principais tecidos utilizados são pulmões, cérebro, tecido linfático e bexiga. No exame histológico geralmente são encontrados no SNC a presença de vacúolos multifocais, desmielinização, infiltrados mononucleares perivasculares e em meninges e reação glial, sendo que a inclusão

viral (corpúsculo de Lentz) confirma o diagnóstico (VANDEVELVE & ZURBRIGGEN, 1985; GEBARA et al., 2004).

### PROFILAXIA

A imunização dos cães filhotes com as vacinas de vírus vivos modificados da cinomose canina depende da ausência de um anticorpo materno, já que este pode bloquear o vírus vacinal (NELSON & COUTO, 2006; MANUAL., 2008). Os filhotes podem ser vacinados com vacina viva modificada no período de seis a oito semanas de idade, com intervalo a cada três a quatro semanas até completarem 14 a 16 semanas de idade (NELSON & COUTO, 2006). Devendo ser reforçadas com um ano de idade, já que alguns cães tornam-se suscetível neste período (QUINN et al., 2005; MANUAL, 2008).

Existem fatores que interferem na imunidade do animal, onde a vacina não é efetiva como em condições estressantes, temperatura (igual ou maior a 39,9°C) e doença sistêmica detectada (JULIANO, 2004). Experimentos realizados sobre vacinas recombinantes que consistiu em avaliar a segurança e eficácia de um vírus *canarypox* recombinante vivo e também com o propósito de documentar a falta de interferência entre outros vírus vivos foi demonstrado que sua administração por via subcutânea ou intramuscular é um método seguro e que não interfere com outras vacinas componentes e desta forma protege filhotes contra Cinomose (PARDO et al, 1997).

Em estudos com utilização de vacina recombinantes (Recombitek da merial) que consistiu em avaliar a duração da resposta sorológica para VCC, demonstraram que a duração imunológica é de pelo menos 36 meses com isto a vacinação inicial de duas ou mais doses podem ser administradas aproximadamente quatro semanas de intervalo, com a última dose em 12 a 16 semanas de idade ou mais, e re-vacinação com um ano de idade, podendo ser administrada de forma confiável a cada três anos com garantia de proteção em cães (LARSON & SCHULTZ, 2007).

### TRATAMENTO

A terapia com células-tronco em animais tem se tornado uma opção de tratamento em lesões inflamatórias, sendo normalmente utilizada a injeção autóloga de células precursoras de tecido adiposo (BLACK et al., 2007; 2008; BRITO et al., 2010). RIORDAN et al. (2009) utilizaram esta mesma abordagem no tratamento de esclerose múltipla humana, doença auto-imune neurodegenerativa com desmielinização dos neurônios análoga à que ocorre nas seqüelas neuronais da cinomose canina.

A pneumonia que frequentemente acomete os animais infectados é causada por complicações bacterianas secundárias, geralmente por *Bordetella bronchiseptica*, deve-se tratar a pneumonia com antimicrobianos de amplo espectro, ativos principalmente contra *Bordetella bronchiseptica*, *Staphylococcus spp.* e *Streptococcus spp.* Podem ser usados como antimicrobianos: ampicilina, cloranfenicol, florfenicol, ceftiofur, fluorquinolonas e aminoglicosídeo. Devem ser utilizados também expectorantes ou nebulização. Anticonvulsivantes podem ser utilizados, como o fenobarbital na dose de 2 mg/Kg pelas vias intravenosa, intramuscular e oral, a cada 12 horas (TIPOLD et al., 1992).

Corticosteróides como a dexametasona na dose de 2,2 mg/Kg, por via intravenosa, podem ser utilizados por causa da base imunopatológica das lesões neuronais e para reduzir o edema cerebral, mantendo a terapia com doses



antinflamatórias, posteriormente, reduzindo a dose até o final do tratamento. Antioxidantes como vitamina E e C podem ser utilizados terapêuticamente (TIPOLD et al., 1992).

Vacinas produzidas com as amostras do vírus da cinomose, isoladas de cães naturalmente infectados, como as amostras Snyder Hill, Rockborn, Onderstepoort, adequadamente atenuadas em culturas de células, são eficientes em induzir o estado de imunidade dos animais vacinados, protegendo-os contra a infecção natural (BIAZZONO et al., 2001).

A ausência de reação imune às células transplantadas em todos os cães tratados confirma a ação imunomoduladora das células precursoras hematopoiéticas, que são utilizadas para induzir tolerância imunológica em transplantes com probabilidade de rejeição (PARKER et al., 2008). A opção terapêutica proporcionada pela injeção sistêmica de células mononucleares de medula óssea alogeneicas demonstrou ser, até o presente momento, uma opção segura e promissora para o tratamento das sequelas neurológicas de cinomose em cães.

Alguns autores conseguiram demonstrar benefício no tratamento da cinomose associando drogas que tem efeito conhecido no tratamento do sarampo, uma infecção viral por um vírus da mesma família e gênero e que o vírus da cinomose (Paramyxoviridae – Morbilivirus), ribavirina, vitamina A e o interferon  $\alpha$  (STEPHENSON et al., 1997; TAKAHASHI et al., 1998; OTAKI et al., 2006)

Os interferons são proteínas naturais produzidas pelas células do sistema imunológico induzem um estado de resistência antiviral em células teciduais não infectadas. Alguns estudos confirmaram o efeito positivo de tratamentos utilizados para o sarampo quando estes eram aplicados infectados pelo vírus da cinomose (STEPHENSON et al., 1997; TAKAHASHI et al., 1998).

Outra alternativa ainda em pesquisa foi o efeito que a ribavirina na dose de 30 mg/Kg por via oral, a cada 24 horas, durante 15 dias mostrou eficaz contra a infecção do vírus da cinomose. A ribavirina demonstrou atividade efetiva contra o vírus da cinomose em animais na fase neurológica, com melhora sensível do quadro clínico, observou-se ainda que o DMSO (Dimetil-Sulfóxido) mostrou-se capaz de potencializar a ação antiviral da ribavirina, aumentando o seu poder de difusão tecidual, tornando-se mais eficiente no combate ao vírus da cinomose (MANGIA, 2008).

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estudos epidemiológicos sobre a ocorrência da cinomose devem ser considerados para contribuir com formas estratégicas de controle contra esta doença que apresenta alta taxa de mortalidade. Embora a cinomose seja uma enfermidade comum em todo o mundo, pesquisas sobre tratamento antiviral específico ainda são poucas e hoje o tratamento é basicamente de suporte e sintomático. A prevenção é a melhor saída contra o vírus da cinomose, com quadro vacinal eficiente.

### REFERENCIAS

ALEXANDER, K.A.; APPEL, M.J.G. African wild dogs (*Lycaon pictus*) endangered by a canine distemper epizootic among domestic dogs near themasai mara national reserve, kenya. **J. Wildlife Dis.**, v. 3, n. 4, p. 481-485, 1994.

ALMEIDA, R.K.; VASCONCELOS, A.C.; CARNEIRO, R.A.; PAES, P.R.O.; MORO, L. Alterações citológicas do sangue periférico e da medula óssea de cães com cinomose. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v. 61, n. 6, p. 1255-1260, 2009.

ALOISI, F. Immune function of microglia. **Glia**, v. 36, n. 2, p. 165-79, 2001.

AMUDE, A.M.; ALFIERI, A.A. & ALFIERI, A.F. Clinicopathological findings in dogs with distemper encephalomyelitis without characteristic signs of the diseases. **Res. Vet. Sci.**, v. 82, p. 416-422, 2006.

APPEL, M.J.G.; SUMMERS, B.A. Pathogenicity of morbilliviruses for terrestrial carnivores. **Vet. Microbiol.**, v.44, p. 187-191, 1995.

ARMSTRONG, W.H. & ANTHONY, C.H. An epizootic of canine distemper in a zoological park. **Cornell Vet.**, v. 32, p. 286-288, 1942.

BEINEKE, A.; PUFF, C.; SEEHUSEN, F. & BAUMGÄRTNER, W. Pathogenesis and immunopathology of systemic and nervous canine distemper. **Vet. Immunol. Immunopathol.**, v. 127, p. 1-18, 2009.

BEINEKE, A.C.; SEEHUSEN, P.F.; BAUMGÄRTNER, W. Pathogenesis and immunopathology of systemic and nervous canine Distemper. **Vet. Immunol immunop.**, v. 127, p. 1-18, 2009.

BIAZZONO, L.; HAGIWARA, M. K.; CORRÊA, A. R. Avaliação da resposta imune humoral em cães jovens imunizados contra a cinomose com vacina de vírus atenuado. **Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.**, v. 38, n. 5, p. 245-250, 2001.

BLANCOU, J. Dog distemper: imported into Europe from South America? **Hist. Med. Vet.**, v. 29, n. 2, p. 35-41, 2004.

BLACK, L.L.; GAYNOR, J.; GAHRING, D.; ADAMS, C.; ARON, D.; HARMAN, S.; GINGERICH, D.A.; HARMAN, R. Effect of adipose-derived mesenchymal stem and regenerative cells on lameness in dogs with chronic osteoarthritis of the coxofemoral joints: a randomized, double-blinded, multicenter, controlled trial. **Vet. Ther.**, v. 8, p. 272-284, 2007.

BLACK, L.L.; GAYNOR, J.; ADAMS, C.; DHUPA, S.; SAMS, A.E.; TAYLOR, R.; HARMAN, S.; GINGERICH, D.A.; HARMAN, R. Effect of intraarticular injection of autologous adipose-derived mesenchymal stem and regenerative cells on clinical signs of chronic osteoarthritis of the elbow joint in dogs. **Vet. Ther.**, 2008, 9:192- 200.

BOTTERON, C.; ZURBRIGGEN, A.; GRIOT, C.; VANDEVELDE, M. Canine distempervirus-immune complexes induce bystander degeneration of oligodendrocytes. **Acta Neuropathol.**, v. 83, p. 402-407, 1992.

BRITO, H.F.V.; CORAT, M.A.F.; SANTOS, M.R.; GILIOLI, R.; PASSOS, L.A.C.; LANCELLOTTI, M.; FERREIRA, F.; MIN, L.L. Tratamento de sequelas neurológicas em cães, causadas por infecção pelo vírus da cinomose, através do transplante

alogênico de células mononucleares de medula óssea. **Rev. Cient. de Med.**, v. 8, n. 24, p. 26-29, 2010.

CABASSO, V.J.; SCHROEDER, C.R. & STEBBINS, M.R. Isolation of distemper virus from the\* South American maned wolf (*Chrysocyon jubatus*). **Vet. Med.**, v. 7, p. 330-332, 1956.

CHAPPUIS, G. Control of canine distemper. **Vet. Microbiol.**, v. 4, p. 351-358, 1995.  
FIGHERA, R.A.; SOUZA, T.M.; SILVA, M.C.; BRUM, J.S.; GRAÇA, D.L.; KOMMERS, G.D.; IRIGOYEN, L.F. & BARROS, C.S.L. Causas de morte e razões para eutanásia de cães da Mesorregião do Centro Ocidental Rio-Grandense (1964-2004). **Pesq. Vet. Bras.**, v. 28, p. 223-230, 2008.

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, p.168-174, 2004.

GLAUS, T.; GRIOT, C.; RICHARDA, A.U.; HERSCHKOWITS, N.; VANDEVELDE, M. Ultrastructural and biochemical findings in brain cell cultures infected with canine distemper virus. **Acta Neuropathol.**, v. 80, n. 1, p. 59-67, 1990.

HARTMANN, T.L.S.; BATISTA, H.B.C.R.; DEZEN, D.; SPILKI, F.R.; FRANCO, A.C.; ROEHE, P.M. 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, p.1178-1181, 2007.

HIGGINS, R.J.; KRAKOWKA, S.G.; METZLER, A.E. & KOESTMER, A. Primary demyelination in experimental canine distemper virus induced encephalomyelitis in gnotobiotic dogs: Sequential immunological and morphologic findings. **Acta Neuropathol.**, v. 58, p. 1-8, 1982.

JONES, T.C.; HUNT, R.D.; KING, N.W. **Moléstias causadas por morbilivírus**. In: JONES, T.C.; HUNT, R.D.; KING, N.W. Patologia Veterinária. 6ªed. São Paulo: Manole; 2000. p. 319-24.

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

KRAKOWKA, S.; RINGLER, S. S.; LEWIS, M. Immunosuppression by canine distemper virus: modulation of in vitro immunoglobulin synthesis, interleukin release and prostaglandin E2 production. **Vet. Immunol. Immunopathol.**, v. 15, p. 181-201, 1987.

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

LARSON, L.J.; SCHULTZ, R.D. Three-year duration of immunity in dogs vaccinated with a canarypox-vectored recombinant canine distemper virus vaccine. **Vet Ther. Summer**, v. 8, n. 2, p. 101-6, 2007.

LORENZ, M.D. & KORNEGAY, J.N. Neurologia Veterinária. 4ª ed. Manole, São Paulo. 2006, 467p.

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

MANUAL Merck de Veterinária. **Cinomose Canina**. 9ed. São Paulo: Roca, 2008, p. 528-529.

MARTINS, D.B.; LOPES, S.T.A.; FRANÇA, R.T. Cinomose canina – revisão de literatura. **Acta Vet. Brasilica**, v.3, n.2, p.68-76, 2009.

McLAUGHLIN, B.G.; ADAMS, P.S.; CORNELL, W.D. Canine distemper viral inclusions in blood cells of four vaccinated dogs. **Can. Vet. J.**, v. 26, p. 368-372, 1985.

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

MORO, L.; ALVES, C.M.; SANTOS, F.G.A.; MARTINS, A.S.; VASCONCELOS, A.C. Apoptose na desmielinização da cinomose canina (revisão de literatura). **Biosci. J.**, v. 20, n. 2, p. 171-178, 2004.

NEGRÃO, F.J.; ALFIERI, A.A.; ALFIERI, A.F. 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, p. 253-257, 2007.

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

NEUMANN, H. Control of glial immune function by neurons. **Glia**, v. 36, n. 2, p. 191-9, 2001.

NONINO, R.G.; DOMINGUES, H.G.; SANTOS, M.M.AP.B.; FELIPPE, P.A. N.; SPILKI, F.R.; ARNS, C.W. 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, p. 72-77, 2012.

NORRIS, J.M.; KROCKENBERGER, M.B.; BAIRD, A.A. & KNUDSEN, G. Canine distemper: re-emergence of an old enemy. **Aust. Vet. J.** v.84, p. 362-363, 2006.

OBEID, E.O.; PARTIDOS, C.D.; HOWARD, C.R.; STEWARD, M.W. Protection against morbillivirus- induced encephalitis by immunization with rationally designed synthetic peptide vaccine containing B and T cell epitopes from the fusion protein of measles virus. **J. Virol.**, v. 69, p. 1420-1428, 1995.

ORSINI, H.; BONDAN, E.F. Participação astrocitária na desmielinização do sistema nervoso central (SNC) de cães com cinomose. **Rev. Inst. Ciênc. Saúde.**, v. 26, n. 4, p. 438-42, 2008.

OTAKI, M.; SADA, K.; KADOYA, H.; NAGANO-FUJI, M.; HOTTA, H. Inhibition of measles virus and subacute sclerosing panencephalitis virus by RNA interference. **Antivir Res.**, v. 70, n. 3, p. 105-11, 2006.

PARDO, M.C.; BAUMAN, J.E. Mackowiak MProtection of dogs against canine distemper by vaccination with a canarypox virus recombinant expressing canine distemper virus fusion and hemagglutinin glycoproteins. **Am. J. Vet. Res.**, v. 58, n. 8, p. 833-6, 1997.

PARKER, M.H.; KUHR, C.; TAPSCOTT, S.J.; STORB, R. Hematopoietic cell transplantation provides an immune-tolerant platform for myoblast transplantation in dystrophic dogs. **Mol. Ther.**, v. 16, n. 7, p. 1340–1346, 2008.

REZENDE, R.S.; COELHO, H.E.; KAMIMURA, R.; SEVERINO, R.S.; OLIVEIRA, P.C.L.; MEDEIROS, A.A.; MAGALHÃES, A.O.C. Análise microscópica do miocárdio ventricular esquerdo em cães soropositivos para cinomose. **Pesq. Vet. Bras.**, v.29, n. 2, p. 117-119, 2009.

RIKULA, U.; PÄNKÄLÄ, L.; JALKANEN, L. & SIHVONEN, L. Distemper vaccination of farmed fur animals in Finland. **Prev. Vet. Med.**, v. 49, p. 125-133, 2001.

RIORDAN, N.H.; ICHIM, T.E.; MIN, W.P.; WANG, H.; SOLANO, F.; LARA, F.; ALFARO, M.; RODRIGUEZ, J.P.; HARMAN, R.J.; PATEL, A.N.; MURPHY, M.P.; LEE, R.R.; MINEV, B. Nonexpanded adipose stromal vascular fraction cell therapy for multiple sclerosis. **J. Transl. Med.**, 2009, v. 7, p. 29-30, 2009.

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

SHIMADA, A.; UEMURA, T.; YAMAMURA, Y.; KOIMA, S.; MORITA, T.; UMEMURA, T. Localization of metallothionein-I and II in hypertrophic astrocytes in brain lesions of dogs. **J. Vet. Med. Sci.**, v. 60, n. 3, p. 351-8, 1998.

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

SILVA, I.N.G. et al. Perfil hematológico e avaliação eletroforética das proteínas séricas de cães com cinomose . **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v.57, n.1, p.136-139, 2005.

SILVA, M.C.; FIGHERA, R.A.; MAZZANTI, A.; BRUM, J.S.; PIEREZAN, F.; BARROS, C.S.L. Neuropatologia da cinomose canina: 70 casos (2005-2008). **Pesq. Vet. Bras.**, v. 29, n. 8, p. 643-652, 2009.

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

SUMMERS, B.A.; GREISEN, H.A.; APPEL, M.J. Early events in canine distemper demyelinating encephalomyelitis. **Acta Neuropathol.**, v. 46, n. 1, p. 1-10, 1979.

QUINN, P.J. et al. **Microbiologia Veterinária e Doenças Infecciosas**. Porto Alegre: Artmed, 2005, p. 375-376.

TAKAHASHI, T.; HOSOYA, M.; KIMURA, K.; OHNO, K.; MORI, S.; TAKAHASHI, K.; SHIGETA, S. The cooperative effect of interferon- $\alpha$  and ribavirin on subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) virus infections, in vitro and in vivo. **Antivir Res.**, v. 37, n. 1, p. 29-35, 1998.

TATSUO, H.; ONO, N.; YANAGI, Y. Morbilliviruses use signaling lymphocyte activation molecules (CD150) as cellular receptor. **J. Virol.**, v. 75, p. 5842-5850, 2001.

TIPOLD, A.; VANDEVELDE, M. & JAGGY, A. Neurological manifestations of canine distemper virus infection. **J. Small Anim. Pract.**, v. 33, p. 466-470, 1992.

VAN DE BILDT, M.W.G.; KUIKEN, T.; VISEE, A.M.; LEMA, S.; FITZJOHN, T.R. & OSTERHAUS, A.D.M.E. Distemper outbreak and its effect on African wild dog conservation. **Emerg. Infect. Dis.**, v. 8, p. 211-213, 2002.

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

VANDEVELDE, M.; BICHSEL, P.; CERRUTI-SOLA, S.; STECKA, K.F.; HIGGINS, R.J. Glial proteins in canine distemper virus-induced demyelination. **Acta Neuropathol.**, v. 59, n. 4, p. 269-76, 1983.

VANDEVELDE, M.; FANKHAUSER, R.; KRISTENSEN, F.; KRISTENSEN, B. Immunoglobulins in demyelinating\* lesions in canine distemper encephalitis. **Acta Neuropathol.**, v.54, n. 1, p. 31-41, 1981.

VANDEVELDE, M.; ZURBRIGGEN, A.; HIGGINS, R.J. & PALMER, D. Spread and distribution of viral\* antigen in nervous canine distemper. **Acta Neuropathol.**, v. 67, p. 211-218, 1985.

ZURBRIGGEN, A.; YAMAWAKI, M.; VANDEVELDE, M. Restricted canine distemper virus infection of oligodendrocytes. **Lab Invest.**, v. 68, n. 3, p. 277-84, 1993.

STEPHENSEN, C.B.; WELTER, J.; THAKER, S.R.; TAYLOR, J.; TARTAGLIA, J.; PAOLETTI, E. Canine distemper virus (CDV) infection of ferrets as a model for testing Morbillivirus vaccine strategies: NYVAC- and ALVAC-based CDV recombinants protect against symptomatic infection. **J Virol.**, v. 71, n. 2, p. 1506-1513, 1997.

WUNSCHMANN, A.; ALLDINGER, S.; KREMMER, E.; BAUMGARTNER, W. Identification of CD4+ and CD8+ T\* cell subsets and B cells in the brain of dogs with spontaneous acute, subacute, and chronic demyelinating distemper encephalitis. **Vet. Immunol. Immunopathol.**, v. 67, n. 2, p. 101-16, 1999.