



Cinomose canina: revisão de literatura

[*Canine distemper: a literature review*]

"Revisão/Review"

Vanessa Alessandra de Barros **Portela**, Thais Melquiades de **Lima**, Rita de Cássia Carvalho **Maia**

Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife-PE, Brasil.

*Autor para correspondência/Corresponding author: E-mail: r.carvalhomaia@gmail.com

Resumo

A cinomose canina é uma enfermidade infectocontagiosa causada por um RNA vírus do gênero Morbillivirus. De relevância mundial é considerada como a segunda principal causa de morte entre os cães dentre as doenças infecciosas, perdendo apenas para a raiva. Com alta capacidade imunossupressora o vírus leva à doença neurológica e sistêmica graves. Acomete principalmente cães não vacinados ou submetidos a vacinas com doses incompletas, colostro materno com título baixo de anticorpos ou sem título, imunossupressão e histórico de contato com animais infectados. A transmissão viral ocorre por aerossóis e gotículas infectantes provenientes de excreções e secreções corpóreas dos animais infectados. Uma resposta imunológica deficiente leva o animal a apresentar manifestações clínicas caracterizadas por distúrbios gastroentéricos, oftalmológicos, dermatológicos, respiratórios e neurológicos. O diagnóstico é realizado por meio do histórico do animal, exame clínico e laboratoriais realizados a partir de secreções ou tecidos. Não existem protocolos terapêuticos específicos para a infecção pela cinomose, entretanto, o uso de fármacos para terapia de suporte e sintomática é essencial. O uso de antivirais tem sido discutido recentemente, mas os resultados não são considerados promissores, uma vez que o animal apresenta um agravamento dos sinais sistêmicos devido aos efeitos colaterais. Vacinas contra o vírus da cinomose estão presentes no mercado, porém possuem eficácia limitada, uma vez que mesmo animais vacinados podem desenvolver a doença. Diante de tantas informações disponíveis, este estudo teve como objetivo realizar um levantamento e compilação compreensiva de dados obtidos da literatura existente a respeito do vírus da cinomose canina.

Palavras-Chave: CDV; *Morbillivirus*; cães.

Abstract

Canine distemper is an infectious disease caused by an RNA virus of the genus Morbillivirus. It is a disease of global importance and considered the second leading cause of death among dogs, losing only to Rabies. The virus is highly immunosuppressive and leads to severe neurological and systemic diseases. Affects mainly unvaccinated dogs or have undergone vaccines with incomplete doses, colostrum with low antibody level or without title, immunosuppression, besides history of contact with infected animals. Viral transmission occurs by aerosols and infectious droplets from excretions and body secretions of infected animals. Poor immune response renders clinical manifestations characterized by gastroenteric, eye, skin, respiratory and neurological disorders. The diagnosis occurs mainly through the animal's clinical history, clinical examination and laboratory tests from body secretions or tissues. There are no specific treatment protocols for distemper; however, the use of symptomatic and supportive therapy is essential. Antivirals have been considered as a possible treatment but the results are not promising, considering that the general state of the animal is aggravated by the drug side effects. Many vaccine brands against distemper virus are in the market, but have limited effectiveness since even vaccinated animals can become ill. Taking into consideration all the information available, this study aimed to carry out an assessment and compilation of data from many literature sources in order to make the information about canine distemper virus more comprehensive.

Keywords: CDV; *Morbillivirus*; dogs.

Introdução

A cinomose canina é uma enfermidade infecciosa grave e na maioria das vezes letal, que acomete cães e uma ampla variedade de animais terrestres e aquáticos (Carvalho et al., 2012). Seu agente etiológico é o vírus da cinomose canina (*Canine Distemper Vírus* - CDV), pertencente à família *Paramyxoviridae* e gênero *Morbillivirus*, onde também estão classificados os vírus do sarampo (MV), o vírus da cinomose focina (PDV), o vírus da peste de pequenos ruminantes (PPRV) e o vírus da peste bovina (RPV) (King et al., 2011). Trata-se de vírus do tipo RNA o qual apresenta distribuição mundial, que possuem alta atividade infecciosa, distribuídos através da via respiratória, e são capazes de causar profunda imunossupressão, além de estarem associados a grandes surtos envolvendo alta morbidade e mortalidade (Lempp et al., 2014; De Vries et al., 2015).

A cinomose pode se apresentar sob três formas clínicas clássicas: aguda, subaguda e crônica, onde a duração e gravidade da enfermidade estão diretamente atreladas à virulência da cepa, condições do ambiente e perfil imunológico do animal (Greene e Appel, 2006).

O objetivo principal desta revisão é oferecer aos pesquisadores interessados em cinomose, um conhecimento geral sobre o vírus, a doença e suas implicações na sanidade canina.

Etiologia

O CDV é um vírus envelopado e pleomórfico que contém informação genética em cadeia de RNA de sentido negativo. O nucleocapsídeo viral possui simetria helicoidal, e possui de 13 a 18 nm de diâmetro por 600 a 1.000 nm de extensão (Arns et al., 2012).

O genoma viral codifica seis proteínas principais, sendo a hemaglutinina (H) e de fusão (F) as mais importantes, por serem responsáveis pela fixação do vírus na célula e processo de fusão, respectivamente (Sawatsky e Von Messling, 2010), artifício que permite o ingresso do vírus na célula (Moss e Griffin, 2006). A hemaglutinina também desempenha uma função fundamental contra a imunidade específica do organismo hospedeiro e por questões adaptativas e de influências externas sobre o sistema imunológico do hospedeiro, exibe a mais elevada variabilidade genética no genoma de CDV. A diversidade do gene H é útil para investigar a epidemiologia molecular do vírus e

com isso, a hemaglutinina se estabelece como foco principal das análises filogenéticas bem como de estudos moleculares e epidemiológicos importantes que envolvem o CDV (Iwatsuki et al., 1997; Martella et al., 2011).

Prevalência

O CDV acomete mamíferos das famílias Canidae, Mustelidae, Hyaenidae, Procyonidae, Ailuridae, Viverridae, Felidae, Ursidae, Phocidae, Tayassuidae e Cercopithecidae (Cho e Park, 2005; Cottrell et al., 2013; Lempp et al., 2014). Felinos domésticos e suínos são considerados predispostos ao vírus da cinomose, porém não há o desencadeamento da doença clínica nestas espécies (Appel et al., 1974). Os surtos de cinomose foram identificados em cães e em um número crescente de espécies hospedeiras, tornando complicada a erradicação da doença, o que tem sido o objeto de muitos estudos para elucidar as potenciais mutações e mecanismos virais que podem estar envolvidos na susceptibilidade do hospedeiro (Greene e Appel, 2006; Megid et al., 2013).

A enfermidade atinge animais não vacinados, e é mais frequente quando cessa a imunidade passiva transmitida pela mãe via colostro, geralmente entre os 60 e 90 dias de vida, e não há imunização adequada. Sabe-se, entretanto, que o vírus pode acometer animais em qualquer faixa etária e que não há predileção por raça ou sexo, de modo que a imunossupressão pode ser observada em qualquer idade, raça e sexo (Freitas-Filho et al., 2014).

Vias de transmissão

A transmissão viral se estabelece através dos aerossóis e gotículas infectantes oriundas das excreções e secreções corpóreas dos animais infectados (Headley et al., 2012). Abrigos, canis, lojas de animais e clínicas veterinárias constituem ambientes propícios à disseminação do vírus, devido às condições de estresse e adensamento populacional nestes locais (Birchard e Sherding, 2003). Cadelas prenhes infectadas estão aptas a transmitir o vírus por via transplacentária, gerando abortos, fetos natimortos ou o nascimento de filhotes fracos e imunossuprimidos (Arns et al., 2012).

As falhas vacinais não são incomuns, podendo ocorrer por conta das variações genéticas do vírus, erros na conservação da vacina, redução

da resposta imune em cães vacinados com temperatura corporal acima de 39,8 °C, que receberam anestesia ou aqueles tratados com glicocorticóides por pelo menos três semanas (Greene e Appel, 2006; Day et al., 2016).

A taxa de infecção pelo CDV é maior do que o número de animais que manifestam a doença, caracterizando os casos subclínicos da infecção. Independente da presença ou ausência de sinais clínicos, os animais portadores da infecção aguda sistêmica eliminam partículas virais em suas fezes, saliva, urina e exsudatos conjuntivais e nasais a partir do 5º dia após a evidenciação ao vírus. A secreção do vírus da cinomose pode ter início antes mesmo dos sinais clínicos e continuar por 60 a 90 dias (Appel, 1987).

Patogenia

Em condições naturais de exposição, CDV infecta inicialmente o trato respiratório superior. Durante as primeiras 24 horas após a infecção, ocorre a replicação viral em macrófagos e linfócitos B e T circulantes, até que as partículas virais se espalham pela via linfática para os gânglios e tonsilas. Essa replicação inicial nos tecidos linfoides leva a uma imunossupressão duradoura e grave (Deem et al., 2000; Vandeveld e Zurbriggen, 2005; Greene, 2006).

Durante os primeiros quatro a seis dias após a infecção, a replicação viral ocorre no sistema linfático, medula óssea, timo, baço, nódulos linfáticos, mesentéricos, placas de Peyer, as células de Kupffer e as células mononucleares nos pulmões. Entre os segundo e sexto dia pode ser observado uma hipertermia em decorrência à alta taxa de multiplicação viral nos órgãos linfoides, bem como a leucopenia causada pela depleção de células linfoides. Cerca de oito a dez dias pós-infecção, o CDV migra por meio de vias hematogênicas ou pelo LCR para os tecidos epiteliais e o sistema nervoso central, levando à sinais clínicos nervosos (Summers et al., 1979; Higgins et al., 1982; Maclachlan e Dubivo, 2011).

Ao entrar no Sistema Nervoso Central (SNC), o vírus desencadeia alterações neurológicas importantes e muitas vezes irreversíveis, levando a um prognóstico reservado (Gebara et al., 2004b). O grau de comprometimento do SNC é diretamente relacionado ao tipo de cepa envolvida e aos fatores imunes e fisiológicos que envolvem o hospedeiro (Vandeveld e Zurbriggen, 2005; Greene e Appel, 2006). As lesões neurológicas desencadeadas pela

cinomose canina a tornam um espontâneo modelo animal para o estudo de doenças desmielinizantes associadas à imunidade em humanos, como a esclerose múltipla, devido a sua similaridade morfológica nas alterações neurais (Beineke et al., 2009; Wyss-Fluehmann et al., 2010).

Sinais clínicos

São muitos os fatores que podem levar a uma variação no desencadeamento dos sinais clínicos na cinomose canina, tais como as condições ambientais, a idade e o estado imunológico do hospedeiro. (Freitas-Filho et al., 2014). Nenhum sinal clínico para esta enfermidade é classificado como patognomônico, e os sinais podem ocorrer de maneira sequencial, simultânea ou isolada (Maes et al., 2003; Greene e Appel, 2006; Garde et al., 2013).

Os sinais clínicos mais decorrentes da infecção pelo CDV são secreções nasais e oculares, hiperqueratose dos coxins digitais e dermatite pustular, tosse úmida e produtiva, dispneia, vômitos, febre enterite catarral ou hemorrágica, broncopneumonia, anorexia, congestão conjuntival discreta ou conjuntivite, rinite e diarreia (Gebara et al., 2004a; Koutinas et al., 2004; Silva et al., 2005; Greene e Appel, 2006; López, 2007; Sonne et al., 2009). Arns et al. (2012) relataram ainda a presença de manchas com coloração amarronzada que podem ser vistas contornando o esmalte dentário em animais que foram infectados quando filhotes, devido ao acometimento das células produtoras do esmalte.

Por outro lado, a encefalite aguda, que ocorre na fase inicial no decorrer da infecção em animais jovens ou imunossuprimidos, é caracterizada por lesão viral direta às células do SNC (Mangia et al., 2012).

Sendo assim, de acordo com a região do SNC afetada pelo CDV os sinais neurológicos variam, entretanto, as mioclonias, convulsões, paralisia dos membros pélvicos, nistagmo, ataxia, juntamente com sinais cerebelares como tremores e hipermetria são os mais decorrentes em cães com a forma neurológica da enfermidade (Silva et al., 2005; Amude et al., 2007; 2012;).

A presença de anticorpos nas superfícies de células infectadas com o vírus interage com receptores de macrófagos, e essa interação resulta na produção de radicais livres de oxigênio (ROS) (Vandeveld e Zurbriggen, 2005). A formação de ROS pela micróglia pode alterar a transmissão

sináptica e destruir diretamente os neurônios. Os ROS realizam ainda a degeneração de fosfolípidios na parte cortical cerebral, eliminando proteínas da bainha de mielina, afetando a produção dessas proteínas (Miao et al., 2003; Stein et al., 2004; Vandeveld e Zurbriggen, 2005).

Em contrapartida, co-infecções podem ser observadas com a toxoplasmose, a criptosporidiose, a adenovirose, a parvovirose, a micoplasmose e a coccidiose, além de infecções bacterianas no trato gastrointestinal e respiratório (Silva et al., 2007).

Diagnóstico

O diagnóstico em geral é tido com base no exame físico, anamnese e exames laboratoriais (Santos et al., 2016). No caso do diagnóstico laboratorial, o vírus pode ser detectado através de diversas amostras biológicas como urina, sangue total, leucócitos, fezes, saliva e secreção respiratória. A urina tem sido a amostra de eleição devido à alta quantidade viral e por ser um método de colheita não invasivo (Gebara et al., 2004b; Amude et al., 2007; Negrão et al., 2007).

Por outro lado, o teste imunoenzimático ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*) pode ser realizado de forma rápida e específica para pesquisa tanto do antígeno como do anticorpo contra a cinomose em secreções de mucosa nasal, saliva, conjuntiva, urina, soro e plasma (Mangia et al., 2012). Testes rápidos, baseados em métodos imunoenzimáticos, semelhantes ao ELISA também têm sido estudados e desenvolvidos para acelerar a obtenção do resultado (Li et al., 2013).

Além disso, a técnica imunofluorescência direta (IF) também pode ser aplicada para detecção do antígeno do CDV em biópsia de coxins digitais, estômago, pálpebra, orelha, tonsila, linfonodos, língua e cerebelo em até três semanas após o princípio da infecção (Maclachlan e Dubovi 2011).

Achados histopatológicos podem revelar broncopneumonia, com necrose do revestimento epitelial das vias aéreas e espessamento de paredes alveolares nos pulmões. No estômago, pode-se reportar um alto número de corpúsculos de inclusão viral; já com relação ao sistema nervoso, achados de lesões desmielinizantes, necrose neuronal, gliose e meningoencefalomielite não supurativa podem ser verificados (Maclachlan e Dubovi, 2011).

Em paralelo, a técnica de imunohistoquímica (IHQ) é um método

diagnóstico de alta sensibilidade e pode ser utilizada para detectar a proteína N, uma vez que, por ser a proteína interna mais transcrita em células infectadas, é considerada um bom indicador das alterações patológicas. A imunohistoquímica detecta o antígeno viral no epitélio da mucosa nasal, dos coxins e da pele através do uso do anticorpo monoclonal anti-cinomose (Haines et al., 1999).

O diagnóstico também pode ser realizado através do isolamento viral por meio da inoculação de amostras clínicas como secreções como nasal e ocular, e sangue, em células de linhagem, podendo ser observados efeitos citopáticos causadas pelo vírus nessas células, como a lise e o arredondamento celular, descolamento da monocamada e formação de sincício (Plattet et al., 2005; Mangia et al., 2008).

Por outro lado, a técnica de reação em cadeia de polimerase precedida de transcrição reversa (RT-PCR) vem sendo utilizada com sucesso na detecção do CDV em diferentes tipos de amostras biológicas obtidas de cães com sinais clínicos sistêmicos e neurológicos, como sangue, soro, urina e fragmentos de órgãos. As principais vantagens dessa técnica incluem rapidez na obtenção dos resultados, a não exigência da viabilidade da partícula viral e os altos níveis de especificidade e sensibilidade (Shin et al., 1995; Frisk et al., 1999; Gebara et al., 2004a; Elia et al., 2006).

A análise das particularidades físico-químicas do líquido cefalorraquidiano é tida como um dos métodos mais eficazes na pesquisa da cinomose, tendo em vista que alguns componentes liquorícos podem refletir situações patológicas do SNC, uma vez que sua composição varia em diferentes situações (Andrews, 1998; Mangia et al., 2012).

Tratando-se de alterações hemodinâmicas, os achados mais usualmente encontrados são anemia, leucocitose com neutrofilia ou leucopenia associada à linfopenia, e trombocitopenia, podendo ser visualizado ainda as inclusões virais denominadas corpúsculos de Lentz ou de Singaglia-Lentz, que podem ser encontrados em leucócitos, eritrócitos, linfócitos e neutrófilos como resquícios da replicação viral e possuem relevância no diagnóstico da cinomose (Vicente et al., 2010).

Com relação ao perfil bioquímico, podem ser observadas hiperglobulinemia e a hipoalbuminemia, sendo a hipoalbuminemia resultante da redução de sua absorção intestinal

como consequência de lesões no epitélio (Silva et al., 2005).

Tratamento e prevenção

Não existe um protocolo terapêutico específico para o tratamento de animais acometidos pela cinomose, o que reflete a importância desta enfermidade na medicina veterinária (Tipold et al., 1992; Kajita et al., 2006).

O tratamento sintomático e de suporte podem ser instituídos. Muitas vezes o soro hiperimune pode ser utilizado, uma vez que é capaz de levar a soroneutralização de vírus livre. Além disso, terapia com antimicrobianos de amplo espectro para casos de enfermidade bacterianas concomitantes, expectorantes e broncodilatadores, antipiréticos, antieméticos e fluidoterapia pode ser instituída. Anticonvulsivantes são utilizados para os casos com convulsão presente e corticosteroides são indicados para as lesões neuronais e edema cerebral. Suplementação vitamínica e mineral, protetores estomacais e nutrição específica também podem ser utilizados (Sorrells e Sapolsky, 2007; Crivellenti e Crivellenti, 2012). Na literatura também é descrito o uso de antivirais, como a ribavirina, associada ao dimetil sulfoxido (DMSO) que tem função anti-inflamatória, (Brayton, 1986; Brito et al. 2010; Mangia et al., 2012; 2014). A ribavirina é aceita como um antiviral eficaz, porém diversos efeitos colaterais são relatados em diferentes espécies, colocando em questão a utilidade do medicamento. Os achados clínicos associados à toxicose por ribavirina incluem sinais gastrointestinais, anemia hemolítica, hepatotoxicidade, trombocitopenia e supressão da medula óssea (Weiss et al., 1993; Elia et al., 2008; Bridges et al., 2016).

Além disso, terapias alternativas também vêm sendo utilizadas na tentativa de auxiliar na recuperação do paciente como a acupuntura e a administração de células tronco (Greene, 2006; Foganhollí e Filadelfo, 2007; Brito et al., 2010; Mello et al., 2014).

Para a prevenção contra vírus da cinomose canina, o emprego da imunização através da vacinação é indispensável (Arns et al., 2012). No entanto, falhas vacinais não são incomuns, estando relacionadas tanto à vacina como ao hospedeiro, em que a oscilação crescente entre as cepas vacinais originais e os isolados selvagens em circulação é considerada uma possível causa para a eficácia reduzida da vacina. Entretanto, não há

ainda evidência experimental para apoiar estas especulações (Budaszewski et al., 2017). Por se tratar de um vírus do tipo RNA, CDV desfruta de alta taxa de mutação, em decorrência de interferências internas, como as alterações celulares, ou mesmo externas, como pressão ambiental que levam o agente a buscar ajustes através da mutação, o que pode ter relação com o desencadear das falhas vacinais (Povey, 1986; Greene, 2012).

Essa mutação ocorre principalmente entre as proteínas do gene H das estirpes de tipo selvagem (Nielsen et al., 2012). A hemaglutinina (H) é uma glicoproteína que se une às células do hospedeiro através da molécula de sinalização e ativação de linfócitos (SLAM ou CD150) presente na célula do hospedeiro e, assim, uma resposta imune adequada contra ela, pode prevenir uma infecção pelo vírus da cinomose canina (Martella et al., 2011).

A proteína H é uma das mais variáveis geneticamente, e com isso tem sido frequentemente utilizada para avaliar a diversidade gênica entre os isolados de CDV, uma vez que ocorrem variações nos nucleotídeos e aminoácidos do gene da referida proteína, alterando epítomos relacionados a mecanismos associados à neutralização viral. (Blixenkrone-Möller et al., 1992; Haas et al., 1997).

Portanto, diversos estudos moleculares estão sendo realizados baseados em análises filogenéticas para elucidar a origem das cepas virais, bem como a dinâmica de circulação do vírus nos animais (Negrão et al., 2013; Espinal et al., 2014; Budaszewski et al., 2014; Sarute et al., 2014; Fischer et al., 2016). Há um grande interesse em vacinas baseadas em peptídeos individualizados, pois estes podem ser utilizados para induzir uma resposta imunitária mais potente e eficaz contra agentes infecciosos (Hoffmeister, 2003; Lundegaard et al., 2012).

Considerações Finais

A partir desta coleta de dados pode-se obter um panorama geral sobre o vírus da cinomose canina. A patogenia viral no organismo do animal, os métodos diagnósticos mais utilizados, as falhas vacinais e a problemática envolvendo os protocolos terapêuticos atuais utilizados na rotina da clínica veterinária, além das estratégias mais recentes realizadas para o controle do vírus foram alguns dos aspectos descritos nessa revisão. Diante do exposto, é possível observar que a cinomose ainda

é uma enfermidade que pode ser prevenida e sem tratamento específico, e que por mais que se conheça o patógeno ainda não foi possível sua erradicação.

É necessária uma educação em saúde mais inclusiva para que a população brasileira contribua com as medidas de controle da enfermidade, impedindo acesso de seus animais à rua, realizando a vacinação e evitando o abandono de animais.

Referências

- Amude, A.M.; Alfieri, A.A.; Alfieri, A.F. Clinicopathological findings in dogs with distemper encephalomyelitis presented without characteristic signs of the disease. **Research in Veterinary Science**, 82(3): 416–422, 2007.
- Amude, A.M.; Alfieri, A.A.; Arias, M.V.B.; Alfieri, A.F. Clinical syndromes of nervous distemper in dogs initially presented without conventional evidences of CDV infection. **Semina: Ciências Agrárias**, 33(6): 2347-2358, 2012.
- Andrews, F.M. Cerebrospinal fluid analysis and blood-brain barrier function. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian (USA)**, 20: 376-383, 1998.
- Appel, M.J.G. Canine distemper virus. In: Appel, M.J.G. **Virus infections of carnivores**. New York: Elsevier Science Publishers B. V., 1987. p.33–159.
- Appel, M.J.G.; Sheffy, B.E.; Percy, D.H.; Gaskin, J.M. Canine distemper virus in domesticated cats and pigs. **American Journal of Veterinary Research**, 35(6): 803-806, 1974.
- Arns, C.W.; Almeida, R.S.; Spilki, F.R.; Santos, M.B. Paramyxoviridae. In: Flores, E.F. (Ed.). **Virologia veterinária: virologia geral e doenças víricas**. 2ª ed. Santa Maria: Editora UFSM, 2012. p. 759-792.
- Beineke, A.; Puff, C.; Seehusen, F.; Baumgärtner, W. Pathogenesis and immunopathology of systemic and nervous canine distemper. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, 127(1):1-18, 2009.
- Birchard, S.J.; Sherding, R.G. **Manual Saunders, clínica de pequenos animais**. 2nd ed. São Paulo: Rocca, 2003. 1783p.
- Blixenkrone-Møller, M.; Svansson, V.; Appel, M.; Krogsrud, J.; Have, P.; Örvell, C. Antigenic relationships between field isolates of morbilliviruses from different carnivores. **Archives of Virology**, 123(3): 279-294, 1992.
- Brayton, C.F. Dimethyl Sulfoxide (DMSO): A Review. **The Cornell Veterinarian**, v. 76(1): 61-90, 1986.
- Bridges, K.; Beckel, N.; Sharp, C.; Stern, L. Clinical presentation and management of suspected rabavirin toxicosis in a dog. **The Canadian Veterinary Journal**, 57(5): 511, 2016.
- 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. **Medvop - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação**, 8(24): 26-29, 2010.
- Budaszewski, R.F.; Hudacek, A.; Sawatsky, B.; Krämer, B.; Xiangping, Y.; Schnell, M. J.; Von Messling, V. Inactivated Recombinant Rabies Viruses Displaying the Canine Distemper Virus Glycoproteins Induce Protective Immunity Against Both Pathogens. **Journal of Virology**, 91(8): e02077-16, 2017.
- Budaszewski, R.F.; Pinto, L.D.; Weber, M.N.; Caldart, E.T.; Alves, C.D.B.T.; Martella, V.; Canal, C.W. Genotyping of canine distemper virus strains circulating in Brazil from 2008 to 2012. **Virus Research**, 180: 76-83, 2014.
- Carvalho, O.V.; Botelho, C.V.; Ferreira, C.G.T.; Scherer, P.O.; Soares-Martins, J.A.P.; Almeida, M.R.; Silva Júnior, A. Immunopathogenic and Neurological Mechanisms of Canine Distemper Virus. **Advances in Virology**, 2012. Article ID 163860, 10 pages.
- Cho, H.S., Park, N.Y. Detection of Canine Distemper Virus in Blood Samples by Reverse Transcription Loop-Mediated Isothermal Amplification. **Zoonoses and Public Health**, 52(9): 410-413, 2005.
- Cottrell, W.O.; Kell, M.K.; Brooks, J.W.; Mead, D.G.; Phillips, J.E. First report of clinical disease associated with canine distemper virus infection in a wild black bear (*Ursus americana*). **Journal of Wildlife Diseases**, 49(4): 1024-1027, 2013.

- Crivellenti, L.Z.; Crivellenti, S.B. Cinomose. In: Crivellenti, L.Z.; Crivellenti, S.B. **Casos de rotina em medicina veterinária de pequenos animais**. 1ª ed. São Paulo: Editora MedVet, 2012. p. 71-72.
- Day, M.J.; Horzinek, M.C.; Schultz, R.D.; Squires, R.A. Diretrizes Para a Vacinação De Cães E Gatos. **Journal of Small Animal Practice**, 57, 2016.
- De Vries, R.D.; Duprex, W.P. Swart RL. Morbillivirus infections: An Introduction. **Viruses**, 7(2): 699-706, 2015.
- Deem, S.L.; Spelman, L.H.; Yates, R.A.; Montali, R.J. Canine distemper in terrestrial carnivores: a review. **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, 31(4): 441-451, 2000.
- Elia, G.; Belloli, C.; Cirone, F.; Lucente, M. S.; Caruso, M.; Martella, V.; Ormas, P. In vitro efficacy of ribavirin against canine distemper virus. **Antiviral Research**, 77(2), 108-113. 2008.
- Elia, G.; Decaro, N.; Martella, V.; Cirone, F.; Lucente, M.S.; Lorusso, E.; Di Trani, L.; Buonavoglia C. Detection of canine distemper virus in dogs by real-time RT-PCR. **Journal of Virological Methods**, 136(1): 171-176, 2006.
- Espinal, M.A.; Díaz, F.J.; Ruiz-Saenz, J. Phylogenetic evidence of a new canine distemper virus lineage among domestic dogs in Colombia, South America. **Veterinary Microbiology**, 172(1): 168-176, 2014.
- Fischer, C.D.; Gräf, T.; Ikuta, N.; Lehmann, F.K.; Passos, D.T.; Makiejczuk, A.; Lunge, V.R. Phylogenetic analysis of canine distemper virus in South America clade 1 reveals unique molecular signatures of the local epidemic. **Infection, Genetics and Evolution**, 41: 135-141, 2016.
- Foganholti, J.N.; Filadelpho, A.L. Tratamento de distúrbios neuromusculares em cães com o uso da acupuntura. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, 9, 2007.
- Freitas-Filho, E.G.; Ferreira, M.R.A.; Dias, M.; Moreira, C.N. Prevalência, fatores de risco e associações laboratoriais para Cinomose canina em Jatai-GO. **Enciclopédia Biosfera, Centro Científico Conhecer - Goiânia**, 10(18): 2356, 2014.
- Frisk, A.L.; Konig, M.; Moritz, A.; Baumgärtner, W. Detection of canine distemper virus nucleoprotein RNA by reverse transcription-PCR using serum, whole blood, and cerebrospinal fluid from dogs with distemper. **Journal of Clinical Microbiology**, 37(11): 3634-3643, 1999.
- Garde, E.; Pérez, G.; Acosta-Jamett, G.; Bronsvort, B. M. Characteristics of a canine distemper virus outbreak in Dichato, Chile following the February 2010 earthquake. **Animals**, 3(3): 843-854, 2013.
- Gebara, C.M.S.R.; Wosiacki S.R.; Negrão, F.J.; Alfieri, A.A.; Alfieri, A.F. Lesões histológicas no sistema nervoso central de cães com encefalite e diagnóstico molecular da infecção pelo vírus da cinomose canina. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, 56(2): 168-174, 2004a.
- Gebara, C.M.S.R.; Wosiacki S.R.; Negrão, F.J.; Oliveira, D.B.; Beloni, S.N.E.; Alfieri, A.A.; Alfieri, A.F. Detecção do gene da nucleoproteína do vírus da cinomose canina por RT-PCR em urina de cães com sinais clínicos de cinomose. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, 56(4): 480-487, 2004b.
- Greene, C.E. **Infectious disease of the dog and cat**. 4º Ed. Philadelphia: Saunders, 2012. 1376p.
- Greene, C.E.; Appel, M.J. Canine Distemper In: Greene, C.E. **Infectious disease of the dog and cat**. Philadelphia: Elsevier, 2006. p. 25-41.
- Haas, L.; Martens, W.; Greiser-Wilke, I.; Mamaev, L.; Butina, T.; Maack, D.; Barrett, T. Analysis of the haemagglutinin gene of current wild-type canine distemper virus isolates from Germany. **Virus Research**, 48(2): 165-171, 1997.
- Haines, D. M.; Martin, K. M.; Chelack, B. J.; Sargent, R. A.; Outerbridge, C. A.; Clark, E. G. Immunohistochemical detection of canine distemper virus in haired skin, nasal mucosa, and footpad epithelium: a method for antemortem diagnosis of infection. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, 11(5): 396-399, 1999.
- Headley, S.A.; Amude, A.M.; Alfieri, A.F.; Alfieri, A.A.; Bracarense, A.P.F.R.L. Epidemiological features and the neuropathological manifestations of canine distemper virus-induced infections in Brazil: a review. **Semina: Ciências Agrárias**, 33(5): 1945-1978, 2012.

- Higgins, R. J.; Krakowka, S. G.; Metzler, A.E.; Koestner, A. Primary demyelination in experimental canine distemper virus induced encephalomyelitis in gnotobiotic dogs. **Acta Neuropathologica**, 58(1): 1-8, 1982.
- Hoffmeister, B.; Kiecker, F.; Tesfa, L.; Volk, H.D.; Picker, L.J.; Kern, F. Mapping T cell epitopes by flow cytometry. **Methods**, 29(3): 270–281, 2003.
- Iwatsuki, K; Miyashita, N.; Yoshida, E; Gemma, T.; Shin, Y.S.; Mori, T.; Hirayama, N.; Kai, C.; Mikami, T. Molecular and phylogenetic analyses of the haemagglutinin (H) proteins of field isolates of canine distemper virus from naturally infected dogs. **Journal of General Virology**, 78(2), 373-380, 1997.
- King, A. M.; Lefkowitz, E.; Adams, M.J.; Carstens, E.B. **Virus taxonomy: ninth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses**. Elsevier, 2011.
- Koutinas, A.F.; Baumgärtner, W.; Tontis, D.; Polizopoulou, Z.; Saridomichelakis, M.N.; Lekkas, S. Histopathology and immunohistochemistry of canine distemper virus-induced footpad hyperkeratosis (hard pad disease) in dogs with natural canine distemper. **Veterinary Pathology**, 41(1): 2-9, 2004.
- Lempp, C.; Spitzbarth, I.; Puff, C.; Cana, A.; Kegler, K.; Techangamsuwan, S.; Baumgärtner, W.; Seehusen, F. New aspects of the pathogenesis of canine distemper leukoencephalitis. **Viruses**, 6(7): 2571-2601, 2014.
- Li, Z.; Zhang, Y.; Wang, H.; Jin, J.; Li, W. Sandwich-dot enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of canine distemper virus. **Canadian Journal of Veterinary Research**, 77(4), 303-308, 2013.
- López, A. Respiratory System. In: McGavin M.D. & Zachary J.F. **Pathologic basis of veterinary disease**. 4th ed. St Louis: Mosby Elsevier, 2007. p.463-542
- Lundegaard, C; Lund, O.; Nielsen, M. Predictions versus high-throughput experiments in T-cell epitope discovery: competition or synergy? **Expert Review of Vaccines**, 11(1), 43-54, 2012.
- Kajita, M.; Katayama, H.; Murata, T.; Kai, C.; Hori, M.; Ozaki, H. Canine distemper virus induce apoptosis through caspase-3 and -8 activation in vero cells. **Zoonoses and Public Health**, 53(6): 273-277, 2006.
- Maclachlan, N.J.; Dubovi, E.J. **Fenner's veterinary virology**. 4^a ed. Amsterdam ; Boston : Elsevier Academic Press, 2011. 507p.
- Maes, R. K.; Wise, A. G.; Fitzgerald, S. D.; Ramudo, A.; Kline, J.; Vilnis, A.; Benson, C. A canine distemper outbreak in Alaska: diagnosis and strain characterization using sequence analysis. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, 15(3): 213-220, 2003.
- Mangia, S. H.; Paes, A. C. Neuropatologia da cinomose. **Veterinária e Zootecnia**, 15(3):427- 427, 2008.
- Mangia, S.H.; Merid, J.; Martinho, A.P.V.; Motta, R.G.; Appolinário, C.M.; Salcedo, E.S.; Takahira, R.K.; Paes, A.C. Avaliação do perfil líquido de caninos (*Canis lupus familiaris*) naturalmente infectados com o vírus da cinomose antes e após tratamento com ribavirina (Ribaviron C®). **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, 19(2): 61-65, 2012.
- Mangia, S.H.; Moraes, L.F.; Takahira, R.K.; Motta, R.G.; Franco, M.M.; Megid, J.; Silva, A.V.; Paes, A. C. Efeitos colaterais do uso da ribavirina, prednisona e DMSO em cães naturalmente infectados pelo vírus da cinomose. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, 34(5): 449-454, 2014.
- Martella, V.; Blixenkrone-Møller, M.; Elia, G.; Lucente, M.S.; Cirone, F.; Decaro, N.; Nielsen, L.; Bányai, K.; Carmichael, L.E.; Buonavolgia, C. Lights and shades on an historical vaccine canine distemper virus, the Rockborn strain. **Vaccine**, 29(6): 1222–1227, 2011.
- Megid, J.; Teixeira, C.R.; Cortez, A.; Heinemann, M.B.; Antunes, J.M.; Fornazari, F.; Rassy, F.B.; Richtzenhain, L.J. Canine distemper virus infection in a lesser grison (*Galictis cuja*): first report and virus phylogeny. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, 33(2): 247-250, 2013.
- Mello, A.J.; Silva, R.R.; Nunes, K.R.; Bica, D.L.C.; Pitrowsky, A.K.; Nascimento, C.C.; Almeida, T.C.A.; Carmelos, S.A.; Silva, A.M.; Amude, A.M. Uso da acupuntura no tratamento de um cão com seqüela neurológica de cinomose acompanhada de trismo grave. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia**, 12(2): 59, 2014.

- Miao, Q.; Baumag`Artner, W.; Failing, K.; Alldinger, S. Phase-dependent expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in demyelinating canine distemper encephalitis. **Acta Europathologica**, 106(5): 486-494, 2003.
- Moss, W.J.; Griffin, D.E. Global measles elimination. **Nature Reviews: Microbiology**, 4(12): 900-908, 2006.
- Negrão, F.J.; Alfieri, A.A.; Alfieri, A.F. Avaliação da urina e de leucócitos como amostras biológicas para detecção ante mortem do vírus da cinomose canina por RT-PCR em cães naturalmente infectados. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, 59(1): 253-257, 2007.
- Negrão, F.J.; Gardinali, N.R.; Headley, S.A.; Alfieri, A.A.; Fernandez, M. A.; Alfieri, A.F. Phylogenetic analyses of the hemagglutinin gene of wild-type strains of canine distemper virus in southern Brazil. **Genetics and Molecular Research**, 12(3): 2549-2555, 2013.
- Nielsen, L.; Jensen, T.H.; Kristensen, B.; Jensen, T.D.; Karlskov-Mortensen, P.; Lund, M.; Aasted, B.; Blixenkrone-Møller, M. DNA vaccines encoding proteins from wild-type and attenuated canine distemper virus protect equally well against wild-type virus challenge. **Archives of Virology**, 157(10), 1887-1896, 2012.
- Plattet, P.; Rivals, J.P.; Zuber, B.; Brunner, J.M.; Zurbriggen, A.; Wittek, R. The fusion protein of wild-type canine distemper virus is a major determinant of persistent infection. **Virology**, 337(2): 312-326, 2005.
- Povey, R.C. Distemper Vaccination of Dogs: Factors Which Could Cause Vaccine Failure. **The Canadian Veterinary Journal**, 27(9): 321-323, 1986.
- Santos, M.H.; Cabral, L.A.R.; Martins, P.L.; Costa, P.P.C. Óbito de cadela imunossuprimida por cinomose nervosa: Relato de caso. **Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal**, 10(1): 117-133, 2016.
- Sarute, N.; Pérez, R.; Aldaz, J.; Alfieri, A.A.; Alfieri, A.F.; Llanes, J.; Panzera, Y. Molecular typing of canine distemper virus strains reveals the presence of a new genetic variant in South America. **Virus Genes**, 48(3): 474-478, 2014.
- Sawatsky, B.; Von Messling, V. Canine Distemper Viruses Expressing a Hemagglutinin without N-Glycans Lose Virulence but Retain Immunosuppression. **Journal of Virology**, 84(6): 2753-2761, 2010.
- Shin, Y.; Mori, T.; Okita, M.; Gemma, T.; Kai, C.; Mikami, T. Detection of canine distemper virus nucleocapsid protein gene in canine peripheral blood mononuclear cells by RT-PCR. **Journal of Veterinary Medical Science**, 57(3): 439-445, 1995.
- Silva, I.N.G.; Guedes, M.I.F.; Rocha, M.F.G.; Medeiros, C.M.O.; Oliveira, L.C.; Moreira, O.C.; Teixeira, M.F.S. Perfil hematológico e avaliação eletroforética das proteínas séricas de cães com cinomose. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, 57(1): 136-139, 2005.
- Silva, M.C.; Figuera, R.A.; Juliana, S.; Graça, D.L.; Kommers, G.D.; Irigoyen, L.F.; Barros, C.S. Aspectos clinicopatológicos de 620 casos neurológicos de cinomose em cães: Clinicopathological features in 620 neurological cases of canine distemper. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, 27(5): 215-220, 2007.
- Sonne, L.; Oliveira, E.C.; Pescador, C.A.; Santos, A.S.; Pavarini, S.P.; Carissimi, A.S.; Driemeier, D. Achados patológicos e imunohistoquímicos em cães infectados naturalmente pelo vírus da cinomose canina. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, 29(2): 143-149, 2009.
- Sorrells, S.F.; Sapolsky, R.M. An inflammatory review of glucocorticoid actions in the CNS. **Brain, Behavior, and Immunity**, 21(3), 259-272, 2007.
- Stein, V.M.; Czub, M.; Schreiner, N.; Moore, P.F.; Vandeveld, M.; Zurbriggen, A.; Tipold, A. Microglial cell activation in demyelinating canine distemper lesions. **Journal of Neuroimmunology**, 153(1): 122-131, 2004.
- Summers, B.A.; Greisen, H.A.; Appel, M.J.G. Early events in canine distemper demyelinating encephalomyelitis. **Acta Neuropathologica**, 46(1-2):1-10, 1979.
- Tipold, A.; Vandeveld, M.; Jaggy, A. Neurological manifestations of canine distemper virus infection. **Journal of Small Animal Practice**, 33(10): 466-470, 1992.
- Vandeveld, M.; Zurbriggen, A. Demyelination in canine distemper virus infection: a review. **Acta Neuropathologica**, 109(1): 56-68, 2005.

Vicente, A.F.; Abreu, A.P.M.; Passos, A.A.M.S. Perfil Hematológico em Cães Infectados Naturalmente por Cinomose com Presença de Corpúsculo de Sinéglia Lentz, em Vassouras - RJ. **Revista de Saúde**, 1(1), 49-54, 2010.

Weiss, R.C.; Cox, N.R.; Boudreaux, M.K. Toxicologic effects of ribavirin in cats.

Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 16(3): 301-316, 1993.

Wyss-Fluehmann, G.; Zurbriggen, A.; Vandeveld, M.; Plattet, P. Canine distemper virus persistence in demyelinating encephalitis by swift 39 intracellular cell-to-cell spread in astrocytes is controlled by viral attachment protein. **Acta Neuropathologica**, 119(5): 617-630, 2010.