



UNICEPLAC
CENTRO UNIVERSITÁRIO

Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC
Curso de Medicina Veterinária
Trabalho de Conclusão de Curso

Dinâmica do vírus da cinomose canina: Revisão de Literatura

Gama-DF
2024

MARÍLIA E SILVA DA ROCHA

Dinâmica do Vírus da Cinomose Canina: Revisão de Literatura

Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em medicina veterinária pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Francisco Borges Resende

Gama-DF
2024

MARÍLIA E SILVA DA ROCHA

Dinâmica do Vírus da Cinomose Canina: Revisão de Literatura

Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em medicina veterinária pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Gama-DF, 18 de setembro de 2024.

Banca Examinadora

Prof. Fernando Francisco Borges Resende
Orientador

Prof. Manuella Rodrigues Mello
Examinador

Prof. Margareti Medeiros
Examinador

Dinâmica do Vírus da Cinomose Canina: Revisão de Literatura

Marília e Silva da Rocha¹, Fernando Francisco Borges Resende²

Resumo:

A cinomose canina é uma doença viral altamente contagiosa, causada pelo vírus da cinomose canina (CDV), que afeta diversos mamíferos, incluindo cães domésticos e espécies selvagens. Este trabalho revisa a dinâmica do CDV, abordando sua transmissão e a patogênese associada aos receptores neurais SLAM e nectina-4. Estudos recentes sugerem a possível existência de um terceiro receptor neural, cuja identificação ainda está em investigação; neste trabalho, ele é mencionado como uma perspectiva futura no entendimento da patogênese do vírus. Além disso, explora-se a resposta imunológica e inflamatória do hospedeiro, com destaque para fatores que influenciam a virulência e a adaptação do CDV a diferentes hospedeiros. Também são discutidas abordagens terapêuticas atuais e emergentes, como o uso de vacinas modificadas. A análise ressalta a importância de uma abordagem integrada, que combine conhecimentos epidemiológicos, patogênicos e terapêuticos, para aprimorar o manejo da cinomose em cães e contribuir para a preservação da vida selvagem.

Palavras-chave: Dinâmica; Vírus da Cinomose Canina; Transmissão; Receptores Neurais; Novas Abordagens Terapêuticas.

Abstract:

Canine distemper is a highly contagious viral disease caused by the canine distemper virus (CDV), affecting various mammals, including domestic dogs and wild species. This study reviews the dynamics of CDV, addressing its transmission and the pathogenesis associated with the neural receptors SLAM and nectin-4. Recent studies suggest the potential existence of a third neural receptor, which remains under investigation and is presented here as a future perspective in understanding the virus's pathogenesis. Additionally, it explores the host's immune and inflammatory responses, highlighting factors that influence CDV's virulence and adaptation to different hosts. Current and emerging therapeutic approaches, such as the use of modified vaccines, are also discussed. The analysis emphasizes the importance of an integrated approach combining epidemiological, pathogenic, and therapeutic knowledge to improve the management of canine distemper in dogs and contribute to the conservation of wildlife.

Keywords: Dynamics; Canine Distemper Virus; Transmission; Neural Receptors; New Therapeutic Approaches.

¹Aluna curso de Medicina veterinária, do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac. E-mail: mariliasrocha15@gmail.com.

²Fernando Francisco Borges Resende, Médico Veterinário MVSc e PhD. E-mail: fernando@veterinario.med.br

1 INTRODUÇÃO

O vírus da cinomose canina (CDV) é um membro do gênero *Morbillivirus*, da família *Paramyxoviridae* (Portela; Lima; Maia, 2017). Este vírus de RNA de fita simples, polaridade negativa e envelopado, é responsável por uma das doenças infecciosas mais devastadoras em carnívoros domésticos e selvagens. Inicialmente descrita como uma doença que afeta cães domésticos, a cinomose canina tem demonstrado uma alta capacidade de infecção em uma ampla gama de hospedeiros, incluindo membros das famílias *Canidae*, *Felidae*, *Hyaenidae*, *Procyonidae*, *Ailuridae*, *Ursidae*, *Mustelidae* e *Viverridae* (Jericó; Andrade Neto; Cogica, 2023). Além disso, surtos de CDV também foram relatados em mamíferos marinhos, como focas do Baikal e do Cáspio, e mais recentemente em primatas não humanos, como macacos *rhesus* e macacos cinomolgos, indicando um potencial risco zoonótico e ressaltando a adaptabilidade e a resistência do vírus em diversos ambientes e espécies hospedeiras (Loots *et al.*, 2017).

A epidemiologia da cinomose é complexa e dinâmica, variando conforme a densidade populacional dos hospedeiros, a presença de reservatórios biológicos e as práticas de vacinação. A transmissão do CDV ocorre principalmente por meio de contato direto ou pela inalação de aerossóis contendo o vírus presente em fluidos corporais, como secreções respiratórias, urina e fezes (Jericó; Andrade Neto; Cogica, 2023). A alta sensibilidade do vírus à radiação ultravioleta, calor, agentes oxidantes e solventes lipídicos limita sua sobrevivência no ambiente externo (Freire; Moraes, 2019); no entanto, em condições favoráveis, como temperaturas abaixo de zero e presença de material orgânico, o vírus pode persistir por vários dias (Megid; Ribeiro; Paz, 2016). Em ambientes de alta densidade populacional e com ausência de programas eficazes de vacinação, o CDV pode causar surtos devastadores, especialmente em áreas onde populações de cães domésticos não vacinados têm contato próximo com animais selvagens, facilitando a transmissão interespecie e a manutenção do patógeno na comunidade (Loots *et al.*, 2017).

Os sintomas da infecção por CDV variam amplamente, dependendo de fatores como a idade do hospedeiro, a cepa viral envolvida e o estado imunológico do animal infectado (Greene; Appel, 2012). Em muitos casos, a infecção pode ser subclínica, com o vírus persistindo em diversos tecidos do hospedeiro, como neurônios, úvea, urotélio e pele, sem desencadear sintomas evidentes (Portela; Lima; Maia, 2017). Quando a resposta imune é fraca ou insuficiente, o CDV pode causar uma série de manifestações clínicas, que vão desde sinais respiratórios e gastrointestinais leves, como tosse, dispneia, vômito e diarreia, até sintomas neurológicos graves, como convulsões, ataxia, paralisia e

hiperceratose (Martella *et al.*, 2008). A presença de sinais clínicos severos geralmente indica um prognóstico reservado, com altas taxas de mortalidade associadas a complicações neurológicas e infecções secundárias (Amude; Alfieri; Alfieri, 2007).

No nível molecular, a infecção pelo CDV começa com a ligação do vírus aos receptores celulares. Os dois principais receptores envolvidos na entrada do CDV nas células hospedeiras são o *Signaling Lymphocyte Activation Molecule* (SLAM) e o *nectin-4*. O SLAM é encontrado predominantemente em células do sistema imunológico, como linfócitos T e B, macrófagos e células dendríticas, sendo essencial para a replicação inicial do vírus e sua disseminação pelo corpo. Já o *nectin-4* é um receptor epitelial que facilita a entrada do CDV nas células epiteliais dos sistemas respiratório, gastrointestinal, urinário e endócrino (Yadav *et al.*, 2019). A interação do vírus com esses receptores é mediada pela proteína de hemaglutinina (H), que possui variantes que afetam a capacidade de infecção do vírus em diferentes espécies hospedeiras. Estudos recentes sugerem que substituições de aminoácidos específicas na proteína H podem influenciar a adaptação do CDV a novos hospedeiros, promovendo a transmissão interespecíes e contribuindo para a emergência de novas variantes virais (Rivera-Martínez *et al.*, 2024).

Além desses receptores principais, algumas pesquisas sugerem a possibilidade de um terceiro receptor celular envolvido no processo de infecção, embora seu papel exato ainda não esteja completamente esclarecido. Estudos adicionais são necessários para identificar esse possível receptor e determinar como ele poderia influenciar a dinâmica de infecção e transmissão do CDV (Loots *et al.*, 2017; Yadav *et al.*, 2019). Contudo, essa possibilidade destaca a complexidade da interação vírus-hospedeiro e abre novas perspectivas para futuras investigações sobre a patogênese e manejo da doença.

O monitoramento contínuo e o sequenciamento genético do CDV desempenham um papel essencial na identificação de mutações que podem alterar sua patogenicidade e capacidade de transmissão. Essas análises genéticas permitem não apenas traçar a origem e evolução das diferentes variantes do vírus, mas também identificar alterações genômicas que possam impactar a eficácia das vacinas e estratégias de diagnóstico. Além disso, o sequenciamento genético pode ser crucial na detecção precoce de variantes emergentes com potencial de aumentar a virulência ou expandir o espectro de hospedeiros, auxiliando no desenvolvimento de estratégias preventivas mais eficazes e direcionadas (Rivera-Martínez *et al.*, 2024).

O diagnóstico da cinomose canina é um desafio significativo, especialmente em animais selvagens, onde a coleta e o armazenamento adequado de amostras são frequentemente

problemáticos. Em animais domésticos, o diagnóstico geralmente se baseia na observação dos sinais clínicos, complementado por testes sorológicos e imunológicos para a detecção de anticorpos ou antígenos virais (Rivera-Martínez *et al.*, 2024). A reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa (RT-PCR) é amplamente utilizada para a detecção do RNA viral em amostras clínicas, proporcionando alta sensibilidade e especificidade. Em animais selvagens, o diagnóstico é muitas vezes confirmado post mortem por meio de análises histopatológicas e colorações imunológicas de tecidos. No entanto, a falta de dados específicos sobre a sensibilidade e especificidade desses métodos em diversas espécies de vida selvagem limita a precisão diagnóstica e destaca a necessidade de mais pesquisas nessa área (Loots *et al.*, 2017).

A prevenção da cinomose canina baseia-se principalmente na vacinação, que é altamente eficaz na prevenção da infecção em cães domésticos. Programas de vacinação abrangentes em populações caninas, especialmente em áreas adjacentes a habitats de vida selvagem, são essenciais para reduzir a incidência da doença e prevenir surtos. Além disso, estratégias de manejo que minimizem o contato entre animais domésticos não vacinados e a fauna silvestre podem ajudar a limitar a disseminação do vírus. No entanto, a vacinação de espécies selvagens, especialmente aquelas ameaçadas de extinção, representa desafios logísticos e éticos significativos, exigindo abordagens inovadoras e colaborativas para a conservação dessas populações (Jucá; Lima; Chaves, 2017).

Em termos de terapêutica, o tratamento da cinomose canina é principalmente de suporte, focando no alívio dos sintomas e na prevenção de infecções secundárias. Não há antivirais específicos para o tratamento do CDV, e o manejo dos casos graves pode incluir o uso de fluidoterapia, antibióticos para prevenir infecções bacterianas secundárias, anticonvulsivantes para o controle de sintomas neurológicos, e cuidados intensivos para os animais afetados (Crivellentin e Borin, 2015). A recuperação completa é rara em casos com envolvimento neurológico severo, e o prognóstico é geralmente reservado. Dada a gravidade da doença e a falta de opções terapêuticas específicas, a prevenção continua sendo a estratégia mais eficaz para controlar a disseminação do CDV e proteger tanto as populações de animais domésticos quanto de vida selvagem.

A forma neurológica da cinomose pode ocorrer simultaneamente com sinais sistêmicos ou desenvolver-se após uma aparente recuperação, apresentando desafios significativos para o tratamento. Apesar dos avanços no entendimento da doença, ainda não existem terapias antivirais ou imunomoduladoras específicas amplamente reconhecidas para a cinomose canina. Abordagens terapêuticas emergentes, como o uso de vacinas modificadas, têm sido exploradas, mas os

resultados até agora têm sido inconclusivos (Silva; Barros, 2009).

Este trabalho visa fornecer uma visão abrangente da cinomose canina, abordando aspectos fundamentais da transmissão e patogênese do CDV, a dinâmica dos receptores neurais envolvidos e as novas abordagens terapêuticas. Através da revisão da literatura e análise de dados recentes, busca-se entender melhor a complexidade do vírus e identificar direções promissoras para o tratamento e manejo da doença.

2 REVISÃO DE LITERATURA

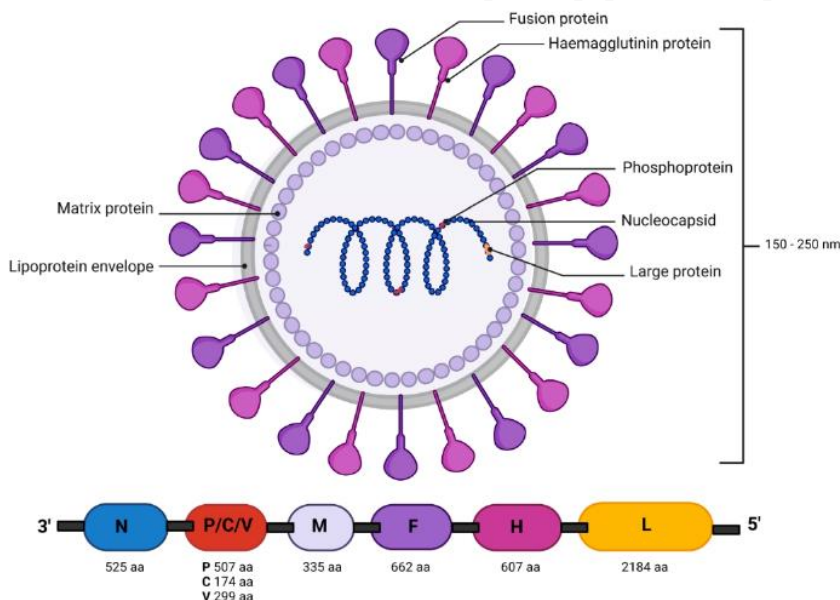
2.1 Agente etiológico

O vírus da cinomose canina (Canine Distemper Virus - CDV) pertence ao gênero Morbillivirus e à família Paramyxoviridae, compartilhando características com o vírus do sarampo e o da peste bovina. É um vírus de RNA de fita simples, polaridade negativa e envelopado, caracterizado por sua alta capacidade de infectar diversas espécies, representando uma ameaça tanto para cães domésticos quanto para a vida selvagem (Duque-Valência et al., 2019).

Seu genoma codifica seis proteínas estruturais principais: nucleocapsídeo (N), fosfoproteína (P), polimerase viral (L), matriz (M), hemaglutinina (H) e fusão (F) (Freire; Moraes, 2019). As proteínas F e H são glicoproteínas presentes no envelope viral, desempenhando papéis essenciais na entrada do vírus nas células do hospedeiro. A proteína N protege o material genético, enquanto o complexo polimerase (L e P) é responsável pela transcrição e replicação viral. A proteína M conecta as proteínas F e H ao nucleocapsídeo, regulando a maturação viral (Greene; Appel, 2012).

A capacidade do CDV de se disseminar por diferentes tecidos está associada à interação de suas glicoproteínas com os receptores celulares SLAM e nectin-4. Essa interação é mediada pela proteína H, cujas mutações podem facilitar a adaptação a novos hospedeiros, aumentando a transmissão interespecies e a emergência de novas variantes virais (Yadav et al., 2019).

Figura 1 - Estrutura do vírus da cinomose (E: envelope de lipoproteína; F: proteína de fusão; H: hemaglutinina; L: proteína grande; M: proteína da matriz; N: nucleocapsídeo)



hemaglutinina; L: proteína grande; M: proteína da matriz; N: nucleocapsídeo)

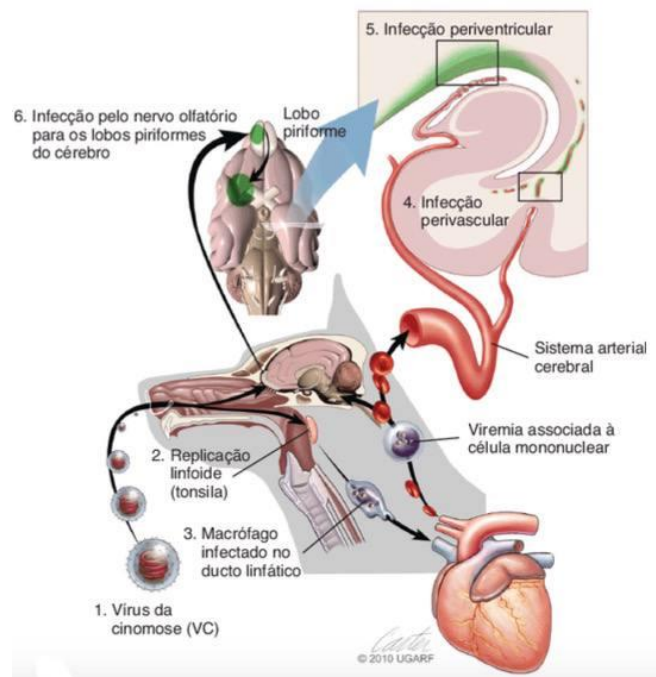
Fonte: Rivera-Matínez *et al.* (2024).

2.2 Patogenia

A infecção pelo CDV ocorre principalmente pela inalação de aerossóis ou gotículas infectadas que contêm o vírus, disseminadas por secreções nasais, oculares ou orais, além de excreções fecais e urinárias. Em modelos de infecção, o CDV multiplica-se inicialmente em macrófagos teciduais, disseminando-se para o sistema linfático. Entre 24 e 72 horas após a infecção, o vírus atinge linfonodos brônquicos e tonsilas, locais onde ocorre replicação significativa (Greene; Appel, 2012). Entre o segundo e o quarto dia, a carga viral aumenta nos linfonodos retrofaríngeos e brônquicos, enquanto a infecção por células mononucleares infectadas se propaga para outros órgãos linfoides. Em estágios posteriores, o vírus se multiplica nos folículos linfoides do baço, nos tecidos linfáticos do intestino, na lâmina própria do estômago e intestino delgado, nos linfonodos mesentéricos e nas células de Kupffer do fígado.

Essa ampla disseminação do CDV pelo corpo permite que ele provoque uma infecção sistêmica, afetando diversos órgãos e sistemas, o que resulta em uma variedade de manifestações clínicas, dependendo da virulência da cepa e da resposta imunológica do hospedeiro. O vírus pode atingir células epiteliais e endoteliais, contribuindo para sintomas respiratórios e gastrointestinais característicos da infecção, além de predispor os cães infectados a infecções secundárias (Mangia; Paes, 2008).

Figura 2 - Representação da patogenia do CDV



Fonte: Adaptado de Greene e Appel (2012).

2.3 Neuropatogenia

Fatores como a idade, o estado imunológico do hospedeiro e a cepa viral são determinantes para a ocorrência de lesões no sistema nervoso central em decorrência da infecção pelo vírus da cinomose canina (Greene; Appel, 2012). Estudos recentes indicam que a infecção do sistema nervoso central (SNC) ocorre precocemente, durante a fase sistêmica da doença. Nesse contexto, a cinomose evolui de uma doença sistêmica para uma condição neurológica, aparentemente devido à falha do sistema imunológico em impedir a invasão viral no encéfalo e na medula espinhal.

A distinção entre os tipos de lesões desenvolvidas por filhotes e adultos pode ser sutil. Embora a desmielinização seja mais frequente em filhotes, é importante considerar que animais jovens também podem desenvolver lesões crônicas, assim como cães adultos podem apresentar lesões agudas (Mangia; Paes, 2008).

A disseminação viral está diretamente associada à resposta imune sistêmica do hospedeiro e à presença de anticorpos antivirais. Além disso, a deposição de imunocomplexos pode facilitar a difusão do vírus no endotélio vascular do SNC. O vírus, livre ou associado a plaquetas, ou linfócitos, penetra nas células endoteliais vasculares das meninges, nas células do plexo coroide do quarto ventrículo e nas células endimárias do sistema ventricular. A ocorrência frequente de

lesões periventriculares e subpiais, e a presença do vírus nas células do plexo coroide e do epêndima, sugerem que o CDV invade os tecidos cerebrais pelo líquido cefalorraquidiano (LCR), onde pode ser encontrado em células mononucleares fundidas com células endimárias (Mangia; Paes, 2008).

O sistema matriz de metaloproteinases (MMP) está associado à patogênese da desmielinização, aumentando a permeabilidade da barreira hematoencefálica pela degradação de componentes da membrana basal, favorecendo o trânsito de células inflamatórias para o interior do SNC e provocando a liberação do fator de necrose tumoral (TNF-alfa), que promove a desintegração da bainha de mielina (Mangia; Paes, 2008).

Os fatores de crescimento são responsáveis pela reconstrução da bainha de mielina, equilibrando a secreção de MMP e seus inibidores teciduais (TIMP). O início e a progressão das lesões são provocados pelo desequilíbrio entre MMP e TIMP. A hipótese de progressão das lesões na encefalite desmielinizante causada pelo CDV é sustentada pela redução de TIMP nas lesões crônicas, com elevação do nível de expressão de MMP. Essa modificação na regulação da expressão de MMP e TIMP ocorre em áreas específicas, principalmente na região rostral do cérebro, córtex, hipocampo e hipotálamo. Simultaneamente, há um aumento na regulação ou indução de citocinas pró-inflamatórias, estabelecendo uma relação entre a replicação viral no SNC, a produção de citocinas inflamatórias e a quantidade de MMP e TIMP. Sugere-se que a indução de citocinas inflamatórias é causada pela replicação viral, sendo responsáveis pela regulação de MMP e TIMP (Mangia; Paes, 2008).

A infecção do plexo coroide tem demonstrado ser produtiva, resultando na síntese contínua de novas partículas virais durante todo o curso da infecção. Observa-se rápida distribuição de lesões em regiões subependimárias, como o córtex cerebral, especialmente o lobo frontal, o trato óptico e nervos, os pedúnculos cerebelares e a medula espinal. Pesquisas recentes sugerem que o vírus pode penetrar pelo bulbo olfatório em infecções por via aerógena, espalhando-se pela via olfatória até o SNC. Devido à proximidade anatômica, essa via justificaria o acometimento frequente da via óptica, mas não explicaria os muitos casos com alterações predominantes no tronco encefálico e cerebelo. Dessa forma, é plausível considerar que o vírus invade o SNC por ambas as rotas mencionadas (Mangia; Paes, 2008).

2.4 Encefalite aguda

No início da infecção em filhotes ou em animais imunossuprimidos, observa-se a ocorrência da encefalite aguda, caracterizada pela ação direta do vírus, gerando danos multifocais nas substâncias cinzenta e branca do cérebro. Na substância cinzenta, as lesões ocorrem devido à infecção de neurônios e necrose, frequentemente resultando em polioencefalomalácia. Na substância branca, o vírus atinge as células da glia, provocando danos à mielina. Devido à deficiência imunológica seja por imaturidade do sistema imune ou imunossupressão viral a resposta inflamatória nesses casos é mínima (Mangia; Paes, 2008).

Nos primeiros dias após a infecção, os animais afetados produzem anticorpos IgM contra o CDV, especialmente nos primeiros 15 dias. Em lesões desmielinizantes agudas, células CD8+ são observadas dispersas no tecido cerebral, correlacionando-se com áreas de infecção viral, embora de maneira irregular. Esse fenômeno sugere que a ativação precoce da micróglia pode contribuir para a infiltração de células T no sistema nervoso central (SNC), sustentada pela presença de altos níveis de IL-8 (interleucina-8) no líquido cefalorraquidiano dos animais acometidos (Greene; Appel, 2012).

Na fase inicial da encefalite, há um aumento da produção de TNF-alfa por astrócitos, provocado pela expressão elevada de RNA mensageiro e proteínas virais nas áreas afetadas. Esse fator desempenha um papel fundamental na progressão das lesões cerebrais e está diretamente relacionado à desmielinização em áreas não inflamadas, sendo associado à destruição de oligodendrócitos e à consequente perda de mielina.

A desmielinização inicia-se aproximadamente três semanas após a infecção, coincidindo com a replicação viral nas células da glia. Áreas como o cerebelo, o sistema óptico e a medula espinal são particularmente afetadas. A IL-1 (interleucina-1), responsável por estimular a proliferação de astrócitos, parece estar associada ao início das lesões subagudas não inflamatórias ligadas à astrogliose reativa. A IL-1 também se encontra nos espaços perivasculares durante inflamações subagudas e nas lesões crônicas, contribuindo para a evolução da doença (Mangia; Paes, 2008).

Lesões desmielinizantes agudas, sem inflamação, resultam da replicação viral nos oligodendrócitos, levando à destruição dessas células e comprometendo a integridade da mielina. Estudos de microscopia óptica mostram que os astrócitos são as principais células infectadas, enquanto a infecção dos oligodendrócitos pelo CDV é relativamente rara, sugerindo que o vírus tem um efeito limitado direto sobre os oligodendrócitos, mas ainda assim contribui para a desmielinização.

Alterações como microvacuolização e degradação de organelas em oligodendrócitos foram observadas em estudos prévios, sendo preconizadas por disfunções metabólicas, incluindo a redução da atividade da cerebrosídeo-sulfotransferase, uma enzima essencial para os oligodendrócitos, após a infecção viral. É provável que o CDV interfira na função especializada dessas células, comprometendo a manutenção da mielina. Além disso, a ativação da microglia pelo vírus pode provocar a liberação de substâncias tóxicas que contribuem para a destruição da mielina (Mangia; Paes, 2008).

A produção de radicais livres de oxigênio (ROS) pela micróglia também pode modificar a transmissão sináptica e levar à destruição direta dos neurônios. A formação desses radicais livres é, possivelmente, um dos mecanismos responsáveis pelas crises convulsivas observadas em alguns animais acometidos pela infecção (Mangia; Paes, 2008).

2.5 Encefalite multifocal

A encefalite multifocal em cães adultos geralmente afeta animais entre 4 e 6 anos, cujo sistema imunológico já está bem desenvolvido, permitindo uma resposta eficaz contra o vírus. O antígeno viral permanece restrito a um número reduzido de astrócitos, enquanto a expressão do MHC é predominante em células da micróglia, o que contribui para uma desmielinização contínua e difusa causada pela infiltração de células mononucleares perivasculares. A hiperplasia dos astrócitos e a proliferação da micróglia em regiões subpiais e subependimárias da substância branca são as primeiras mudanças observadas (Mangia; Paes, 2008). Esta condição está associada à elevação dos níveis de anticorpos antimielínicos, que podem indicar uma reação secundária ao processo inflamatório. Esses anticorpos, atuando contra os epítomos virais, interagem com macrófagos infectados no SNC, resultando em sua ativação e liberação de espécies reativas de oxigênio (ROS). Esse processo pode levar à destruição dos oligodendrócitos e à perda da bainha de mielina, prejudicando a estrutura do tecido neural (Greene; Appel, 2012).

Durante essa fase da doença, observa-se uma resposta imunomediada sugerida pela presença de infiltrados perivasculares contendo células CD8+, CD4+, linfócitos B e citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6 e IL-12. A produção de TNF, em conjunto com IL-1 e IL-6 pelas células locais, desempenha um papel crítico na indução de moléculas de adesão endotelial, facilitando a migração de células inflamatórias ao SNC e agravando as lesões durante o estágio crônico da doença. Esse estágio é caracterizado por intensa inflamação, com a produção de TNF

contribuindo para o recrutamento adicional de leucócitos para o local da lesão, promovendo a desmielinização pela destruição direta dos oligodendrócitos e resultando na perda de mielina (Mangia; Paes, 2008).

A fase crônica de desmielinização coincide com a recuperação do sistema imunológico, geralmente entre 6 a 7 semanas após a infecção. Manchas perivasculares contendo linfócitos, plasmócitos e monócitos são detectadas nas lesões cerebrais causadas pelo vírus, com a inflamação acelerando a destruição tecidual nessas áreas. Citocinas pró-inflamatórias estão aumentadas, enquanto as anti-inflamatórias permanecem em níveis normais, sugerindo que os astrócitos, alvos do vírus, podem estar envolvidos na amplificação dessa resposta imunológica (Mangia; Paes, 2008).

No estágio avançado da doença, observam-se complicações imunológicas com a produção de anticorpos citotóxicos que induzem a desmielinização mediada por anticorpos contra a mielina. Embora essas reações imunomediadas na cinomose sejam vistas como um fenômeno secundário, elas não são consideradas a causa principal da desmielinização. Esses anticorpos antimielina são produzidos diretamente nas lesões cerebrais inflamatórias e podem ser detectados no líquido cefalorraquidiano de cães infectados (Mangia; Paes, 2008).

Estudos adicionais apontam que a fagocitose de fragmentos de mielina ocorre predominantemente por células da micróglia, e com menor frequência por astrócitos e oligodendrócitos. Os fragmentos de mielina são então removidos pelos macrófagos, que apresentam alterações em suas funções como consequência da infecção viral. Em estudos *in vitro*, a produção de IL-1 por macrófagos pode ser reduzida, enquanto a produção de prostaglandina E aumenta. Essas alterações, somadas à fagocitose mediada ou independente de receptores de alta afinidade e à liberação de ROS e atividade procoagulante dos macrófagos, sugerem que a infecção pelo CDV pode aumentar o potencial destrutivo dos macrófagos, apoiando a hipótese de que a desmielinização ocorre na fase crônica da doença (Greene; Appel, 2012; Mangia; Paes, 2008).

2.6 Meios de transmissão

A transmissão do vírus da cinomose canina (CDV) ocorre principalmente por contato direto com secreções corporais de animais infectados, como secreções nasais, oculares e orais.

A disseminação aérea, mediante aerossóis, é uma das principais formas de propagação, especialmente em áreas com alta concentração de cães não vacinados, como canis e abrigos (Huang

et al., 2024). A transmissão indireta também é relevante, pois o vírus pode ser transferido por superfícies contaminadas em locais com tráfego constante de cães, aumentando o risco de contaminação cruzada (Portela; Lima; Maia, 2017).

O CDV pode permanecer viável em ambientes por períodos prolongados, particularmente em condições de baixa temperatura e alta umidade. Em superfícies como roupas, utensílios e solo, o vírus pode sobreviver por até semanas, elevando o risco de transmissão indireta (Frade, 2011). Estudos mostram que o vírus mantém sua capacidade infecciosa por cerca de 24 horas em ambientes secos e por mais tempo em condições úmidas, ressaltando a importância de medidas rigorosas de desinfecção em áreas com suspeita de contaminação (Jericó; Andrade Neto; Cogica, 2023).

Cães domésticos não vacinados atuam como reservatórios do CDV, facilitando a disseminação do vírus para espécies selvagens, como raposas, guaxinins e coiotes, que podem abrigar o vírus sem apresentar sintomas evidentes. Essa dinâmica interespecífica é observada em várias regiões, incluindo áreas urbanas e rurais no Brasil, onde surtos são frequentes devido à baixa cobertura vacinal (Jucá; Lima; Chaves, 2022; Burrell *et al.*, 2020).

Embora o CDV represente uma ameaça significativa para carnívoros, não há evidências conclusivas de que ele possa infectar humanos. Pesquisas indicam que o vírus tem especificidade para carnívoros, e até o momento, não há registros documentados de infecção em humanos. No entanto, considerando a capacidade do CDV de evoluir e adaptar-se a novos hospedeiros, a possibilidade de transmissão interespecífica não deve ser descartada. O monitoramento contínuo e o estudo da evolução viral são essenciais para entender o potencial zoonótico do CDV (Duque-Valencia *et al.*, 2019).

2.7 Epidemiologia

A cinomose canina (CDV) apresenta uma ampla distribuição geográfica, com variações significativas na prevalência do vírus entre regiões, influenciadas principalmente pelas variações genéticas das diferentes cepas virais. Em países da América Latina, África e partes da Ásia, a prevalência é particularmente alta, devido à combinação de fatores como a baixa cobertura vacinal e a proximidade entre cães domésticos e animais selvagens, facilitando a propagação da doença (Rivera-Martínez *et al.*, 2024). Essas diferenças geográficas demandam estratégias de controle regionais que levem em consideração as características genéticas específicas das cepas circulantes

(Portela; Lima; Maia, 2017).

O CDV tem a capacidade de infectar uma ampla gama de espécies pertencentes a diversas famílias. Entre as famílias mais comumente afetadas estão *Canidae*, incluindo cães domésticos, lobos, raposas e coiotes, *Felidae* como leões, tigres e leopardos, *Mustelidae* que inclui furões e doninhas, *Procyonidae* como guaxinins, *Hyaenidae* como as hienas, além de algumas espécies de Primatas não humanos e até *Phocidae*, que inclui mamíferos marinhos como as focas (Jucá; Lima; Chaves, 2022).

Surtos de cinomose em vida selvagem têm sido documentados em várias partes do mundo, destacando os impactos devastadores da doença em populações selvagens. Um exemplo notável foi o surto no Parque Nacional Serengeti, onde a cinomose dizimou a população de leões, transmitida por cães domésticos não vacinados das redondezas. Este evento evidenciou a vulnerabilidade das espécies selvagens ao CDV e reforçou a necessidade de controle da doença nas fronteiras entre áreas urbanas e selvagens (Burrell *et al.*, 2020). Surtos semelhantes têm sido observados em áreas periurbanas, onde canídeos selvagens, como raposas e coiotes, entram em contato com cães domésticos, perpetuando o ciclo de transmissão.

Os cães domésticos não vacinados desempenham um papel crítico como reservatórios do vírus, especialmente em áreas de transição entre ambientes urbanos e selvagens. Espécies selvagens, como guaxinins e furões, também contribuem para manter o ciclo de transmissão do CDV. Nessas áreas, a interação entre cães domésticos e animais selvagens facilita a reintrodução do vírus, criando condições propícias para surtos tanto em vida selvagem quanto em animais domésticos (Huang *et al.*, 2024). Em muitas regiões rurais, a falta de vacinação eficaz e o contato próximo entre espécies diferentes ampliam o risco de disseminação do CDV (Jucá; Lima; Chaves, 2022)

A dinâmica da cinomose é complexa, e está diretamente associada a densidade populacional dos hospedeiros, a presença de reservatórios biológicos e as práticas de vacinação (Jericó; Andrade Neto; Cogica, 2023). A propagação do vírus da cinomose canina se dá por meio de gotículas aerossóis de secreções corporais dos animais infectados. A infecção transplacentária também é uma via de transmissão a partir de mães virêmicas. O animal acometido pode excretar o vírus por um período de até 90 dias, mas, comumente, a propagação ocorre em períodos mais curtos. Portadores do vírus que apresentam sinais clínicos ou assintomáticos são responsáveis por manter o vírus em uma população, pois mesmo não apresentando a doença de forma clínica, o vírus pode se manter no SNC do animal. Cães que não são imunizados de forma periódica podem ser infectados após

estresse, pressão ou contato com animais doentes, pois a imunidade à virulência não é absoluta mesmo após a vacinação (Greene; Appel, 2012).

Não há predileção associada ao sexo e raça do animal. Animais jovens, entre 60 e 90 dias são os mais acometidos, pois há uma redução significativa na taxa de anticorpos maternos, porém esses não são os únicos suscetíveis, animais onde há uma falha no protocolo vacinal, deficiência imunológica ou ausência de contato com vírus, independentemente da idade, podem desenvolver a doença (Chagas *et al.*, 2023).

2.8 Sinais clínicos

A cinomose canina apresenta ampla gama de manifestações clínicas, que podem variar conforme a fase da infecção e a resposta imune do hospedeiro. Entre os sintomas sistêmicos, os mais comuns incluem febre intermitente, perda de apetite, e sintomas respiratórios, como tosse e secreção nasal. Além disso, sinais gastrointestinais, como vômitos e diarreia, acometem frequentemente os animais infectados, indicando o comprometimento de diversos sistemas do organismo (Portela; Lima; Maia, 2017). Esses sintomas podem se agravar rapidamente, especialmente em cães não vacinados, levando a uma deterioração do estado geral do animal.

As manifestações neurológicas da cinomose representam uma preocupação significativa, especialmente em estágios mais avançados da infecção. Entre os sinais mais frequentemente observados estão convulsões, ataxia e paralisia. Em muitos casos, a desmielinização progressiva no sistema nervoso central leva ao agravamento dos sintomas neurológicos, resultando em mioclonia e perda de controle motor (Jucá; Lima; Chaves, 2022). A gravidade das manifestações neurológicas está diretamente relacionada ao prognóstico, com casos severos frequentemente resultando em danos permanentes ou morte.

Infecções subclínicas também desempenham um papel importante na disseminação do CDV, uma vez que cães infectados, mas assintomáticos, podem transmitir o vírus para outros animais sem apresentar sintomas evidentes. A presença de infecções assintomáticas dificulta o controle da doença, pois animais assintomáticos podem passar despercebidos, mantendo a disseminação do vírus em populações domésticas e selvagens (Rivera-Martínez *et al.*, 2024).

2.9 Diagnóstico

O diagnóstico da cinomose canina é complexo e envolve uma combinação de métodos clínicos e laboratoriais, tanto *ante-mortem* quanto *post-mortem*. Clinicamente, a suspeita da doença pode surgir com base nos sinais apresentados pelo animal, que incluem sintomas respiratórios, gastrointestinais e neurológicos. Entretanto, para confirmação, métodos laboratoriais mais específicos são fundamentais, dado que os sinais clínicos podem ser semelhantes aos de outras infecções virais ou bacterianas.

Entre os métodos laboratoriais, a Reação em Cadeia da Polimerase com Transcriptase Reversa (RT-PCR) é amplamente utilizada, sendo um dos mais confiáveis para a detecção do RNA viral em amostras de sangue, swabs nasais e conjuntivais, além de líquido cefalorraquidiano. Esse método possui alta sensibilidade e especificidade, permitindo a detecção do vírus mesmo em fases subclínicas da infecção (Freire; Moraes, 2019).

Outro método frequentemente utilizado é a sorologia, que busca detectar a presença de anticorpos antivirais, indicando se o animal foi exposto ao vírus. No entanto, a sorologia pode não ser eficaz para determinar se o vírus está ativo, pois anticorpos podem permanecer no organismo por um longo período após a infecção. Testes de imunofluorescência são uma alternativa, especialmente para a detecção de antígenos virais em amostras de tecido epitelial. Esses exames são úteis para detectar a presença do vírus nas células epiteliais, confirmando a infecção ativa (Portela; Lima; Maia, 2017).

Os exames histopatológicos são ferramentas essenciais para a detecção *post-mortem*. Eles permitem a análise detalhada dos tecidos, revelando características típicas da infecção por CDV, como a presença de inclusões intracitoplasmáticas e intranucleares nos neurônios e células da glia. A desmielinização no sistema nervoso central pode ser visualizada por meio de cortes histológicos de tecido nervoso, auxiliando na confirmação da infecção em casos neurológicos (Silva; Barros, 2009).

O diagnóstico da cinomose canina em animais de vida selvagem apresenta diversos desafios, a coleta e o armazenamento de amostras são uns deles. Animais selvagens, muitas vezes, não apresentam sintomas visíveis ou acessíveis durante os estágios iniciais da infecção, o que dificulta o diagnóstico precoce. Além disso, as condições ambientais e a rápida degradação das amostras após a morte comprometem a qualidade das análises laboratoriais (Huang *et al.*, 2024). O transporte de amostras para laboratórios especializados também é um desafio em regiões remotas, e muitas vezes os animais selvagens não são monitorados de forma contínua, o que resulta em subnotificação de casos de CDV em populações não domésticas.

Portanto, o diagnóstico da cinomose em animais selvagens exige estratégias adequadas de manejo para facilitar a coleta de amostras e seu transporte em condições que preservem a viabilidade dos materiais, a fim de garantir resultados confiáveis. Além disso, a aplicação de testes moleculares, como o RT-PCR, diretamente em campo, tem se mostrado uma solução promissora para superar alguns desses obstáculos (Jucá; Lima; Chaves, 2022).

2.10 Tratamento terapêutico

O tratamento da cinomose canina ainda é predominantemente de suporte, uma vez que não existe uma terapia antiviral específica amplamente disponível. As medidas terapêuticas concentram-se no alívio dos sintomas e na prevenção de complicações secundárias. Entre as abordagens mais comuns estão a fluidoterapia para corrigir desidratação e desequilíbrios eletrolíticos, o uso de antibióticos de amplo espectro para prevenir infecções bacterianas secundárias, e anticonvulsivantes para controle de manifestações neurológicas, como convulsões. Corticoides também são empregados para reduzir a inflamação cerebral, embora seu uso exija cautela devido aos possíveis efeitos imunossupressores (FREIRE; MORAES, 2019).

No Brasil, o tratamento da cinomose canina com antivirais ainda é limitado e restrito a estudos experimentais. A ribavirina, um antiviral que inibe a replicação de vírus de RNA, incluindo o CDV, tem sido investigada, mas seu uso clínico enfrenta desafios devido a efeitos colaterais significativos, como toxicidade hepática e alterações hematológicas (Freire; Moraes, 2019). Além disso, o foco atual no manejo terapêutico continua voltado para o suporte clínico e a prevenção de complicações secundárias.

Abordagens experimentais mais recentes incluem o uso de imunomoduladores e transfusões de plasma de animais convalescentes, que buscam fortalecer a resposta imunológica dos cães acometidos. Embora estudos iniciais apontem o potencial de antivirais como a ribavirina, questões como efeitos adversos e a ausência de padronização dificultam sua aplicação prática em larga escala. Paralelamente, vacinas modificadas estão sendo desenvolvidas com o objetivo de oferecer alternativas terapêuticas para casos graves, especialmente com envolvimento neurológico. No entanto, essas estratégias permanecem em fase experimental e carecem de validação clínica robusta (Jericó et al., 2023; Pereira et al., 2022).

O prognóstico da cinomose canina depende da gravidade e da forma da doença. Em casos que apresentam sintomas exclusivamente sistêmicos, como febre, diarreia e sintomas respiratórios,

o prognóstico é relativamente mais favorável, desde que o tratamento de suporte seja instituído rapidamente. No entanto, em cães que desenvolvem manifestações neurológicas, o prognóstico se torna mais reservado. Sintomas como convulsões, mioclonia e paralisia indicam um dano significativo ao sistema nervoso, e a recuperação completa é rara, mesmo com terapias de suporte intensivas (Freire; Moraes, 2019). Animais que sobrevivem à fase neurológica da doença podem apresentar sequelas permanentes, como déficit motor e comportamental, o que impacta sua qualidade de vida a longo prazo.

2.11 Prevenção

A vacinação é amplamente reconhecida como a medida preventiva mais eficaz contra a cinomose canina. As vacinas vivas modificadas são amplamente utilizadas e têm se mostrado altamente eficazes na prevenção da infecção por CDV em cães domésticos. Essas vacinas contêm uma forma enfraquecida do vírus, capaz de estimular uma resposta imunológica sem causar a doença. A vacinação induz uma resposta imune de longo prazo, fornecendo proteção contra futuras exposições ao vírus. Estudos mostram que a cobertura vacinal elevada em populações caninas é essencial para a criação de uma imunidade de rebanho, reduzindo significativamente a circulação do vírus e protegendo animais que não podem ser vacinados, como filhotes muito jovens ou imunossuprimidos (Portela; Lima; Maia, 2017). Portanto, a vacinação em massa de cães domésticos é uma estratégia fundamental para a erradicação da cinomose em áreas urbanas e rurais.

Além da vacinação, estratégias inovadoras vêm sendo exploradas para minimizar os impactos da cinomose em áreas de risco. Em zonas periurbanas e de transição entre habitats urbanos e selvagens, onde o contato entre cães domésticos e animais selvagens é frequente, o manejo preventivo requer abordagens integradas. A criação de barreiras físicas, como cercas, e zonas de amortecimento são alternativas eficazes para evitar a interação direta e reduzir o risco de surtos em populações selvagens vulneráveis, como grandes felinos e outros carnívoros ameaçados (Jucá; Lima; Chaves, 2022). Nessas áreas, o monitoramento epidemiológico, associado à vacinação seletiva de populações selvagens, pode complementar os esforços de controle, embora desafios logísticos, como a captura e administração de vacinas, ainda precisem ser superados.

Outro aspecto fundamental no manejo preventivo é a conscientização pública sobre a importância da vacinação. Campanhas educativas podem aumentar significativamente a taxa de

vacinação, especialmente em regiões rurais e de baixa renda, onde a desinformação contribui para a baixa cobertura vacinal (Freire; Moraes, 2019). Além disso, o controle populacional de cães errantes, por meio de programas de captura, esterilização e vacinação, desempenha um papel crucial na redução da disseminação do vírus, especialmente em áreas onde esses animais interagem frequentemente com cães domésticos e a vida selvagem (Portela; Lima; Maia, 2017).

Inovações no manejo também incluem o desenvolvimento de abordagens terapêuticas preventivas, como o uso de plasma convalescente e o avanço nas técnicas de diagnóstico precoce, como a RT-PCR, que permitem identificar e conter surtos antes que atinjam proporções maiores (Freire; Moraes, 2019). A integração de estratégias tradicionais e inovações no manejo preventivo reforça a importância de uma abordagem multidisciplinar para a proteção das populações caninas e selvagens frente aos impactos da cinomose.

3 CONCLUSÃO

A cinomose canina, causada pelo Vírus da Cinomose Canina (CDV), é um desafio à saúde animal em escala global, devido à sua ampla capacidade de disseminação entre diferentes espécies e às variadas manifestações clínicas que afetam gravemente o sistema nervoso central e outros sistemas orgânicos dos animais infectados. Este trabalho explorou as características do CDV, incluindo seu mecanismo de infecção, epidemiologia e as particularidades dos sintomas neurológicos, respiratórios e gastrointestinais, demonstrando a complexidade do vírus e sua adaptabilidade em diferentes hospedeiros. O estudo também enfatizou a importância da vacinação como a medida preventiva mais eficaz para reduzir a prevalência do CDV em populações caninas e outras espécies suscetíveis, contribuindo para a criação de uma imunidade de rebanho e a contenção de surtos em áreas urbanas e periurbanas.

A eficácia da vacinação, combinada ao monitoramento contínuo de novas cepas virais e mutações, destaca-se como um ponto essencial no controle da cinomose. Entretanto, áreas de transição, onde há interações frequentes entre cães domésticos e animais selvagens, reforçam a necessidade de estratégias de manejo ambiental e políticas públicas voltadas à imunização e controle da circulação do vírus. Medidas de conscientização e controle populacional, especialmente para cães errantes, tornam-se fundamentais, uma vez que a falta de cobertura vacinal adequada e o contato com espécies selvagens aumentam significativamente a transmissão do CDV. Nesse sentido, políticas públicas que incentivem a vacinação obrigatória e o manejo seguro em zonas de

transição poderiam ser determinantes para proteger tanto as populações domésticas quanto as selvagens ameaçadas.

Além das estratégias preventivas, a pesquisa científica desempenha um papel fundamental no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas. A necessidade de estudos clínicos voltados para a criação de antivirais específicos para o CDV se faz evidente, especialmente para o tratamento dos casos mais graves que envolvem sintomas neurológicos. Pesquisas que investiguem a eficácia de terapias antivirais, como a ribavirina, ou novas tecnologias moleculares para diagnóstico precoce, podem trazer avanços significativos no manejo da doença, permitindo intervenções rápidas e aumentando as chances de recuperação dos animais afetados. Ademais, o uso de técnicas avançadas, como a RT-PCR e o sequenciamento genético, para diagnóstico precoce pode contribuir para um controle mais eficaz da disseminação do vírus, oferecendo meios de detecção rápida e precisa em diferentes ambientes e espécies.

Diante desses fatores, o combate à cinomose canina requer uma abordagem integrada que combine a vacinação em massa, o monitoramento constante de novas variantes do vírus, o desenvolvimento de terapias antivirais e o uso de tecnologias de diagnóstico avançadas. Esses esforços são essenciais não apenas para minimizar os impactos da cinomose em cães domésticos, mas também para proteger espécies selvagens que enfrentam risco de infecção. Dessa forma, uma resposta coordenada entre setores de saúde animal e políticas públicas poderá contribuir de maneira significativa para a preservação da biodiversidade e a segurança sanitária em ecossistemas que abrigam diversas espécies suscetíveis ao CDV.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALFIERI, A. A.; ALFIERI, A. F.; MATOS, A. C. D.; LORENZETTI, E.; LOBATO, Z. I. P. Paramyxoviridae. *In*: FLORES, E. F. (Org.). **Virologia Veterinária: Virologia Geral**. Rio de Janeiro: Roca, 2016.

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**, [S.l.], v. 82, n. 3, p. 416-422, jun. 2007.

BURRELL, C. E.; ANCHOR, C.; AHMED, N.; LANDOLFI, J.; JAROSINSKI, K. W.; TERIO, K. A. Characterization and comparison of SLAM/CD150 in free-ranging coyotes, raccoons, and skunks in Illinois for elucidation of canine distemper virus disease. **Pathogens**, [S.l.], v. 9, p. 510, 2020.

CHAGAS, M. M. M. *et al.* Cinomose Canina: Revisão de Literatura: Distemper Canine: Literature Review. **Brazilian Journal of Animal and Environmental Research**, [S.l.], v. 6, n.

1, p. 384-397, 2023.

CRIVELLENTI, L. Z.; CRIVELLENTI, S. B. **Casos de rotina em medicina veterinária de pequenos animais**. São Paulo: MedVet, v. 2, 2015.

DUQUE-VALENCIA, J.; SARUTE, N.; OLARTE-CASTILLO, X. A.; RUÍZ-SÁENZ, J. Evolution and interspecies transmission of canine distemper virus-an outlook of the diverse evolutionary landscapes of a multi-host virus. **Viruses**, [S.l.], v. 11, n. 7, p. 582, 2019. DOI: 10.3390/v11070582.

FRADE, M. T. S. **Aspectos epidemiológicos, clínicos e patológicos da cinomose canina**. 2011. 48 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Monografia) – Universidade Federal de Campina Grande, Campina Grande, 2011. Disponível em: <http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/jspui/handle/riufcg/24544>. Acesso em: 13 out. 2024.

FREIRE, C. G. V.; MORAES, M. E. Cinomose canina: aspectos relacionados ao diagnóstico, tratamento e vacinação. **Pubvet**, [S.l.], v. 13, n. 2, p. 1-8, fev. 2019.

GREENE, C. E.; APPEL, M. J. Canine distemper. *In*: GREENE, C. E. (Org.). **Infectious diseases of the dog and cat**. 3. ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2006. cap. 3, p. 25-41.

HENRIQUES MANGIA, S.; PAES, A. C. Neuropatologia da cinomose. **Veterinária e Zootecnia**, [S.l.], v. 15, n. 3, p. 416-427, 2008. Disponível em: <https://rvz.emnuvens.com.br/rvz/article/view/392>. Acesso em: 29 set. 2024.

HUANG, J.; CORTEY, M.; DARWICH, L.; GRIFFIN, J.; OBÓN, E.; MOLINA, R.; MARTÍN, M. Study of canine distemper virus presence in Catalonia's wild carnivores through H gene amplification and sequencing. **Animals**, [S.l.], v. 14, p. 436, 2024.

JERICÓ, M. M.; ANDRADE NETO, J. P.; KOGIKA, M. M. **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2023. p. 2466.

JUCÁ, F. M.; LIMA, B. M. C.; CHAVES, R. N. Cinomose em canídeos silvestres no Brasil. **Ciência Animal**, [S.l.], v. 32, n. 2, p. 136-148, 2022. Disponível em: <https://revistas.uece.br/index.php/cienciaanimal/article/view/9481>. Acesso em: 14 set. 2024.

LOOTS, A. K. *et al.* Advances in canine distemper virus pathogenesis research: a wildlife perspective. **Journal of general virology**, [S.l.], v. 98, n. 3, p. 311-321, 2017.

MANGIA, S. H.; PAES, A. C. Neuropatologia da cinomose. **Veterinária e Zootecnia**, [S.l.], v. 15, n. 3, p. 416-427, 2008

MARTELLA, V. *et al.* Detection and molecular characterization of a canine norovirus. **Emerging infectious diseases**, [S.l.], v. 14, n. 8, p. 1306, 2008.

MEGID, J.; RIBEIRO, M. G.; PAES, C. P. **Doenças infecciosas em animais de produção e companhia**. Rio de Janeiro: Roca, 2016. 1294 p.

PEREIRA, A. B.; SILVA, A. M.; SILVA, M. C.; PAIVA, A. M. Uso de terapias alternativas no tratamento de cinomose canina. **Ciência Animal**, [S.l.], v. 30, n. 2, p. 58-68, 2022. Disponível em: <https://revistas.uece.br/index.php/cienciaanimal/article/view/9639>. Acesso em: 14 set. 2024.

PORTELA, V. A. B.; LIMA, T. M.; MAIA, R. C. C. **Cinomose canina**: revisão de literatura. Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife-PE, Brasil, 2017.

RIVERA-MARTÍNEZ, A. *et al.* Canine distemper virus: origins, mutations, diagnosis and epidemiology in Mexico. **Life**, [S.l.], v. 14, p. 1002, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/life14081002>. Acesso em: 13 out. 2024.

SILVA, M. C.; BARROS, C. S. L. **Neuropatologia da cinomose canina**. Santa Maria: UFSM, 2009.

SIPRIANO, L. F. **Atualizações na neuropatogenia da cinomose**. São Paulo: Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, 2021. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/214643>. Acesso em: 13 out. 2024.

YADAV, A. K. *et al.* Comparative sequence analysis of morbillivirus receptors and its implication in host range expansion. **Canadian journal of microbiology**, [S.l.], v. 65, n. 11, p. 783-794, 2019.