



UNICEPLAC
CENTRO UNIVERSITÁRIO

Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC

Curso de Medicina Veterinária

Trabalho de Conclusão de Curso

**Uso da ribavirina associada ao
DMSO na fase neurológica da Cinomose: Revisão bibliográfica**

Gama-DF

2020



UNICEPLAC
CENTRO UNIVERSITÁRIO

HELLEN NASCIMENTO DE SOUZA

**Uso da ribavirina associada ao
DMSO na fase neurológica da Cinomose: Revisão bibliográfica**

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

Orientadora: Prof.^a Dra. Margareti Medeiros

Gama-DF

2020



UNICEPLAC
CENTRO UNIVERSITÁRIO

HELLEN NASCIMENTO DE SOUZA

**Uso da ribavirina associada ao
DMSO na fase neurológica da Cinomose: Revisão bibliográfica**

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

Gama, Dezembro de 2020

Banca Examinadora

Prof.ª Margareti Medeiros
Orientador

Prof.ª Eleonora Davila Erbesdobler
Orientador

Prof.ª Manuella Rodrigues Souza Mello
Orientador



UNICEPLAC
CENTRO UNIVERSITÁRIO

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a mim por persistir, por continuar nos momentos em que pensei em desistir. Reconhecer a mulher forte que sou e por todo meu esforço durante a graduação, orgulhosa por concluir essa etapa tão importante em minha vida.

Agradeço imensamente a pessoa que me deu essa oportunidade de poder cursar Medicina Veterinária e tornou todo esse sonho possível, Pedro Henrique Almeida Pinto Oliveira muito obrigada por tudo e por arcar com os custos dos meus estudos durante toda a Graduação.

Aos meus pais, Maria Alexandra Silva do Nascimento e Junior de Souza Silva pelo apoio e paciência nos meus dias de estresse, pelo cuidado, por me ajudarem e dar suporte em todos os momentos. Amo vocês.

Ao meu Namorado Michel Ribeiro de Matos, agradeço pelo apoio e pela motivação sempre me incentivando nos momentos de dificuldade. Te amo.

Aos meus amigos Ana Carolina Lima, Igor Henrique e Lorena Brasil pela ajuda com os trabalhos acadêmicos quando eu estava perdida, obrigada pela parceria e motivação que me deram para continuar essa jornada. A caminhada com vocês tornou esse final complicado mais leve e me deu ânimo para enfrentar os desafios que superamos juntos.

Á minha orientadora Margareti Medeiros pela assistência, apoio e paciência durante o meu projeto.



UNICEPLAC
CENTRO UNIVERSITÁRIO

Uso da ribavirina associada ao DMSO na fase neurológica da Cinomose: Revisão bibliográfica

Hellen Nascimento de Souza ¹

Margareti Medeiros ²

Resumo:

A cinomose é uma doença viral altamente contagiosa, pertence à família Paramyxoviridae e gênero Morbillivírus, acomete principalmente os cães jovens de 3 a 6 meses de idade e os não vacinados. Até hoje não existe um antiviral específico para tratar a doença e essa revisão da literatura tem como objetivo mostrar um tratamento alternativo que pode complementar a terapêutica de combate a cinomose utilizando ribavirina como agente antiviral e o DMSO como um carreador potencializando a ação da ribavirina. Os sinais clínicos na fase neurológicas incluem mioclonias que é um sinal clássico, e outros sinais como dificuldade de locomoção, paralisia dos membros e convulsões. Estudos sobre esse tratamento mostram resultados promissores podendo ser utilizado como uma alternativa de complementar o tratamento de suporte aumentando a sobrevivência de cães acometidos pela cinomose na fase neurológica.

Palavras-chave: Antiviral 1. Cães 2. Terapêutica 3. Suporte 4.

Abstract:

Distemper is a highly contagious viral disease that belongs to the family Paramyxoviridae and genus Morbillivirus, mainly affects young dogs from 3 to 6 months of age and unvaccinated ones. To date, there is no specific antiviral to treat the disease and this literature review aims to show an alternative treatment that can complement treatment to combat distemper using ribavirin as an antiviral agent and DMSO as a carrier potentiating the action of ribavirin. Clinical signs in the neurological phase include myoclonus, which is a classic sign, and other signs such as limited mobility, limb paralysis and seizures. Studies on this treatment show promising results and can be used as an alternative to complement supportive treatment increasing the survival of dogs affected by distemper in the neurological phase.

Keywords: Antiviral 1. Dogs 2. Therapy 3. Support 4

¹Graduanda do Curso Medicina veterinária, do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac. E-mail:hellensouza.mm@gmail.com.



UNICEPLAC
CENTRO UNIVERSITÁRIO

SUMÁRIO

1 Introdução	7
2 Revisão de literatura	
Agente Etiológico	8
3 Patogenia e manifestações clínicas.....	9
4 Uso da Ribavirina e DMSO em cães	11
Considerações finais	15
Referências	15

1 INTRODUÇÃO

A Cinomose é uma doença viral e contagiosa que acomete principalmente cães, o vírus não tem predileção por sexo ou idade, porém acomete comumente filhotes entre 3 e 6 meses de idade e animais não-vacinados. A doença está presente como uma das principais doenças neurológicas causando lesões graves e sendo como a principal doença que causa encefalite nos cães (SILVA et al, 2007; MORENO;WEBER, 2019).

O vírus da Cinomose é um vírus RNA pertencente à família Paramyxoviridae e gênero Morbillivírus (PORTELA et al; 2017). A transmissão ocorre através do contato direto com aerossóis, alimentos e superfícies contaminadas, a doença tem alta taxa de mortalidade que varia de 30 a 80 %, e os animais que sobrevivem podem ficar com sequelas neurológicas permanentes (MORENO;WEBER, 2019).

Devido a contaminação do ambiente através de animais portadores o vírus sempre está em constante mutação das cepas da doença mesmo em animais vacinados, são fatores que contribuem para surtos locais onde há muitos animais contaminados (BOHM et al; 2004).

Os cães infectados pela cinomose podem apresentar uma combinação de sinais ou lesões geralmente respiratórias, gastrintestinais, cutâneas e neurológicas que podem ocorrer em sequência ou de maneira isolada (MANGIA, 2008). Um estudo feito na Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) permitiu concluir que a cinomose é uma das principais causas de morte incluindo a eutanásia de cães acometidos pelo vírus da cinomose na mesorregião do Centro Ocidental Rio-Grandense (FIGHERA, 2008).

Independentemente de qualquer tratamento alternativo instituído primeiramente a terapia de suporte deve ser instituída para estabilizar o animal frente aos sintomas individuais que cada animal irá apresentar. A utilização da fluidoterapia é de extrema importância para evitar a desidratação, pode ser utilizado anticonvulsivantes e corticóides para diminuição do edema no SNC. Durante todo o processo da doença a imunidade do animal frente aos danos causados são de extrema importância pois o óbito é comum em animais muito debilitados e que não demonstram resposta imune (ANDRADE, 2008;MANGIA, 2008).

Não há um medicamento antiviral específico para o tratamento da cinomose, porém a Ribavirina demonstrou eficácia contra o Vírus Respiratório Sincicial, Vírus da Febre de Lassa e Vírus do Sarampo (ELIA et al; 2007).

O presente estudo visa obter informações de diversos estudos científicos disponíveis na literatura sobre o uso da ribavirina associada ao DMSO na terapêutica da cinomose visando mostrar resultados de melhora dos sinais neurológicos que é a fase muito crítica da doença pois beneficia o animal nessa fase neurológica com sua ação antiviral que apesar de não específica para doença os estudos comprovam que é vantajoso pois seu uso aumentou a sobrevivência dos animais (MANGIA, 2008)

2 REVISÃO DE LITERATURA

AGENTE ETIOLÓGICO

O agente causador da cinomose é um Morbillivírus e pertence à Família Paramyxoviridae. O agente possui cepas variadas onde algumas possuem alta capacidade de se multiplicar e causar graves sintomas. O vírus é composto por uma única fita de RNA simples negativo, envolvido por uma camada glicoproteica, duas glicoproteínas se destacam por serem responsáveis de fazer a ligação do vírus com as células que são a hemaglutinina (HA) e proteína de fusão (F) (FREIRE;MORAES, 2019; MANGIA, 2008).

O tamanho da partícula viral pode variar de 150-250 nanômetros de diâmetro (figura 1). O vírus se espalha pelos tecidos e migra para o sistema nervoso central em um período que varia de 8 a 10 dias após o animal ter tido contato com o vírus, pode ocorrer de maneira hematogênica ou pelo fluido cérebro espinhal, a gravidade vai depender também da resposta imunológica do animal (GREENE;APPEL, 2006;MANGIA, 2008).

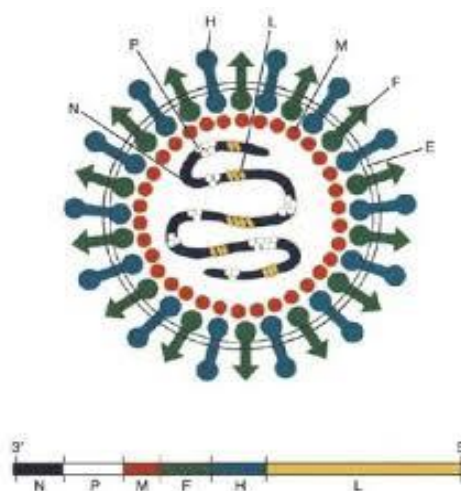


Figura 1: Representação esquemática do vírus da cinomose. Fonte: FREIRE;MORAES, 2019.

3 PATOGENIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Essa enfermidade tem ocorrência mundial, e a gravidade pode variar de acordo com a espécie. Alguns animais podem não ter sintomatologia alguma, porém a doença tem alta taxa de mortalidade, alguns cães podem apresentar secreções nasais ou oculares, hiperqueratose dos coxins digitais e dermatite com pústulas (SONNE, 2009).

Os sinais de CDV podem acometer o cão de maneira sistêmica ou isoladamente. Os cães acometidos geralmente apresentam sintomas respiratórios, gastrointestinais, oftálmicos, dermatológicos e neurológicos. O vírus no cérebro causa encefalite e a principal característica é desmielinização causada pela ação do vírus no SNC (FIGHERA et al; 2007).

O vírus é bastante agressivo no SNC causa danos a substância branca e cinzenta de maneira distribuída, podendo evoluir para polioencefalomalácia devido aos danos neuronais e a necrose que ocorre na substância cinzenta. Na substância branca os danos ocorrem com a multiplicação viral que causa destruição da bainha de mielina (FREIRE;MORAES, 2019).

Vários sinais neurológicos podem ser associados à infecção pelo vírus da cinomose e a sua manifestação tem variações dependendo da área do SNC afetada (GREENE;APPEL, 2006). Diferentes sinais neurológicos podem se manifestar e a mioclonia é um sinal considerado uma manifestação clássica de CDV. As lesões podem se manifestar no SNC de três formas,

apresentando síndromes clínicas conhecidas como encefalomielite do cão jovem, encefalomielite do cão adulto e encefalomielite do cão velho (FIGHERA et al; 2007).

A encefalomielite mais comum que ocorre é em cães jovens essa forma da doença o animal apresenta convulsões e não costuma ter mioclonia, a doença quando acomete cães mais velhos os animais geralmente não apresentam sinais de convulsão, as convulsões podem acontecer de maneira geral ou parcial, porém a convulsão em forma de goma de mascar é uma apresentação comum em cães que tiveram acometimento dos lobos temporais e conseqüentemente desenvolveram polioencefalomalácia (MANGIA, 2011).

De acordo com Silva et al (2009) entre um período que pode variar de oito a dez dias do primeiro contato com o vírus, o mesmo pode ser encontrado no cérebro, não existe uma explicação concreta para que o vírus migre e se dissemine para o SNC, porém acredita-se que seja por via hematogênica através dos linfócitos e monócitos que estão infectados que conseguem atravessar a barreira hematoencefálica. Existem relatos de que em todos os casos da doença o vírus consegue atingir o SNC mesmo nos casos onde o animal não demonstra sinais de comprometimento neurológicos.

Há apenas um sorotipo do vírus, porém há várias cepas diferentes onde algumas são menos virulentas que causam sintomas e manifestações clínicas leves e outras mais agressivas que levam manifestações agudas e os sintomas mais graves da doença (REZENDE et al; 2009).

O vírus possui sensibilidade a luz ultravioleta, a altas temperaturas e ao ressecamento, esses fatores favorecem para promover medidas de prevenção e disseminação. Pode ser destruído rapidamente sendo exposto a uma temperatura que varia entre 50 ° a 60 ° C, já em temperaturas baixas extremas próximas ao congelamento o vírus se mantém totalmente viável. Para eliminar o vírus no ambiente soluções como amônio quaternário, Éter, clorofórmio e fenol são eficazes na desinfecção de ambientes e superfícies contaminadas (FREIRE;MORAES, 2019).

O vírus coloniza geralmente os macrófagos e células linfóides porém é capaz de infectar qualquer célula do organismo, o vírus chega até os órgãos causando morte das células e geralmente o baço e a medula óssea serão afetados (MORENO;WEBER, 2019).

A manifestação neurológica é considerada a apresentação mais agressiva da doença, o cão nessa fase fica apático, apresenta incoordenação motora, paralisia da mandíbula e com isso não consegue mastigar o alimento, há paralisia da vesícula urinária e do reto, convulsões recorrentes, vocalização, mioclonias e pode progredir ao coma. Animais que apresentam a forma neurológica

e sobrevivem costumam ficar com sequelas irreversíveis e dependendo do grau de acometimento e imunidade o animal muito debilitado pode ir à óbito (AGUIAR et al; 2017).

O CDV pode ser detectado na urina através do teste de PCR onde é coletado uma amostra da urina, o teste é de grande importância para animais com sintomatologia nervosa, com o teste é possível detectar o vírus da cinomose em tempo real facilitando o fechamento do diagnóstico e podendo identificar o vírus na fase inicial da doença podendo se iniciar um tratamento de maneira precoce (VIANA, 2015).

Uma maneira bastante eficaz de identificar o vírus é através da observação do corpúsculo de inclusão intracitoplasmático (Lentz), podendo estar presente em células sanguíneas, epiteliais e conjuntivais. A presença do corpúsculo de Lentz serve como diagnóstico definitivo para cinomose pois ele é característico da multiplicação viral (AZEVEDO, 2012).

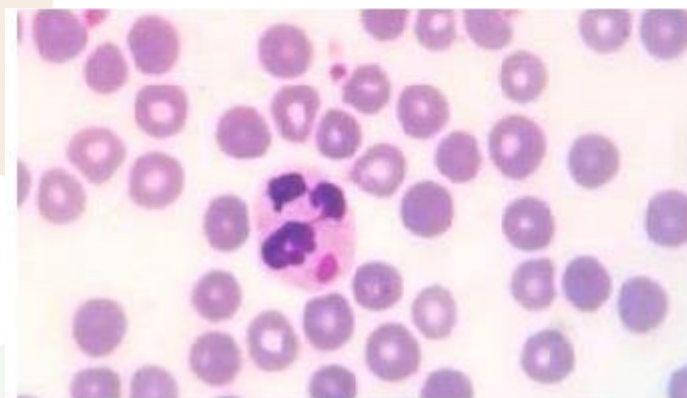


Figura 3: Corpúsculo de Lentz. Fonte: Laboratório de Análises Clínicas Veterinárias da Universidade Guarulhos, 2018.

Silva et al, (2009) relata que cães com sinais neurológicos graves avançados e que vão progredindo deixando o animal mais vulnerável, podendo ir a óbito e a partir do momento que o vírus chega ao SNC. O animal pode ir a óbito rapidamente ou evoluir cronicamente e se o tratamento inibir o vírus os animais que sobrevivem sempre ficam com sequelas que na maioria das vezes são irreversíveis.

USO DA RIBAVIRINA E DMSO EM CÃES

O tratamento inicial consiste em agir de acordo com os sintomas que o animal apresenta, fluidoterapia, analgésicos, antieméticos, vitaminas, imunostimulantes e anticonvulsivantes para

animais já com quadro neurológico. A terapia antiviral é bem tolerada em cães na dose de 30 mg /kg e DMSO na dose de 20 mg/kg uma vez ao dia intravenosa, diluído em cloreto de sódio 10 a 20%, sendo instituído esse tratamento por 15 dias (FREIRE;MORAES, 2019).

A Ribavirina é um antiviral análogo à guanosina que é capaz de inibir a replicação *in vitro* de alguns RNA e DNA vírus, como o Herpesvírus, Poxvirus, Influenza vírus, Parainfluenza vírus, Reovírus, Togavírus, Paramyxovírus e Tumor RNA-vírus. Em estudos *in vivo* o poder de ação antiviral é restrito, com ação contra Herpesvírus, Influenza, Parainfluenza, Paramyxovirus e Adenovírus (MANGIA et al; 2014).

Os estudos com a terapia antiviral iniciaram em 1950, e os primeiros estudos com a terapia obtiveram resultados quando foram aplicados em 1960. Já em 1970 a Ribavirina foi citada com o intuito de se obter um novo agente antiviral. As buscas em descobrir novos agentes antivirais costumavam apresentar resultados apenas *in vitro*, porém a ribavirina demonstrou resultados contra uma grande variedade de vírus DNA e RNA (MANGIA, 2008).

A ribavirina no tratamento da cinomose é capaz de causar mutações causando erro nas terminações nervosas do vírus afetando sua ação ainda no meio extracelular impedindo que ele se replique (SANCHES, 2012).

A base guanosina da ribavirina não tem afinidade com água e sua interação com DMSO (Dimetil-Sulfoxido) pode torná-la permeável a substâncias que tem afinidade e são solúveis em lipídeos, isso mostra que essa interação pode servir como uma maneira de transportar o fármaco por membranas celulares até o RNA do vírus (MANGIA et al; 2014).

O DMSO é um anti-inflamatório que possui propriedades solventes, e possui rápida absorção pela pele sendo capaz de carrear consigo solutos através da pele além de sua ação analgésica e anti-edematoso (VIANA, 2007).

O primeiro registro da utilização do DMSO foi registrada no ano de 1867 quando Alexander Saytzeff, um químico russo identificou a capacidade solvente que o DMSO apresentava. Porém só alguns anos mais tarde a partir de 1950 que o medicamento começou a ser mais explorado principalmente pela indústria que usou os benefícios de ação do fármaco como um potente solvente, servindo para utilização em plantas como herbicidas, fungicidas, antibióticos e hormônios de plantas (MANGIA, 2008).

O Dimetil-Sulfóxido (DMSO) facilita a passagem dos medicamentos a ultrapassar as barreiras da célula, o medicamento é capaz de diminuir o risco de infecção além de remover radicais

livres que destroem o SNC, seu poder anti-inflamatório é considerado baixo e não é recomendado sua utilização em animais que estejam com o quadro de desidratação (BALDOTTO, 2019).

O primeiro estudo *in vivo* realizado em animais que foram naturalmente acometidos pelo vírus da cinomose foi realizado em 2008, onde a ribavirina foi utilizada em animais que tinham sinais neurológicos e o tratamento foi realizado por 15 dias com ribavirina na dose de 30 mg/kg uma vez ao dia administrada via oral, os animais que receberam esse tratamento obtiveram melhora considerável no quadro clínico. No estudo a ribavirina foi eficaz contra o vírus tendo em vista que todos os animais apresentavam sintomas nervosos, e associado com o DMSO que potencializou a ação antiviral da ribavirina esse tratamento foi eficiente para combater o vírus. Os efeitos colaterais observados nesse estudo são pequenos comparados com os benefícios proporcionados pelo tratamento, foi observado anemia leve detectado pela medula óssea, lesão renal e gastrite leves, e imunossupressão. Foi demonstrado que utilizando a ribavirina em cães que foram naturalmente infectados e com sinais neurológica presentes foi eficaz para tratar a doença, avaliando os resultados a melhora clínica foi de 70% para os animais tratados com ribavirina e 80% dos cães tratados com ribavirina associada ao DMSO (MANGIA, 2008).

Em um estudo experimental realizado por Mangia, (2011) utilizando 60 cães divididos em 6 grupos, onde o 1º e o 2º grupo foram tratados com ribavirina e DMSO na dose de 30 mg/Kg e 20mg/Kg. O grupo 3 foi denominado grupo controle, sendo administrado apenas DMSO na dose de 50 mg/Kg afim de avaliar os efeitos anti-inflamatórios do fármaco. O grupo 4 foi utilizado como grupo controle afim de avaliar a ação anti-inflamatória da prednisona na dose de 4 mg/kg via oral. O grupo 5 os cães receberam ribavirina na dose de 30 mg/kg juntamente com prednisona na dose de 4 mg/kg posteriormente a dose foi reduzida a 2 mg/kg até completar 15 dias de tratamento. O grupo 6 foi tratado com ribavirina, prednisona e DMSO, receberam 30 mg/Kg de ribavirina, 50 mg/Kg de DMSO e prednisona usada na sua dose anti-inflamatória de 0,5 mg/kg. Os animais para serem incluídos na pesquisa era necessário apresentar uma combinação de sinais neurológicos, o gráfico 1 representa a divisão dos grupos com seus protocolos de tratamento e a quantidade de sinais neurológicos em cada grupo. No resultado comparativo dos grupos experimentais revela que nos animais do grupo 2 foi o utilizado o tratamento com ribavirina associada ao DMSO na dose de 20 mg/kg que obteve melhores resultados, maior taxa de melhora clínica, melhor sobrevida e menor taxa de mortes comparados com os parâmetros dos demais grupos.

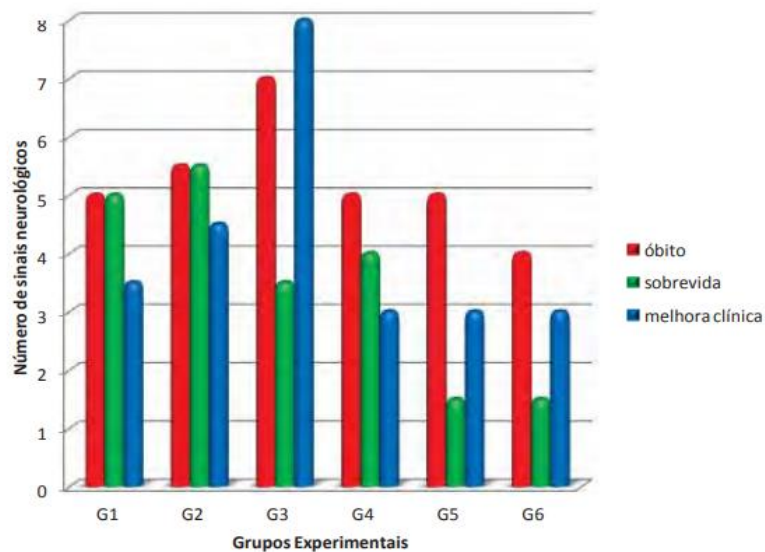


Figura 4: Valores médios da soma de sinais neurológicos dos cães com cinomose dos seis grupos experimentais
 Fonte: MANGIA, 2011.

Segundo Elia et al, (2008) a ribavirina se mostrou altamente eficaz com sua ação antiviral prevenindo a replicação do vírus da cinomose in vitro tanto em DNA quanto em RNA vírus sendo utilizadas em baixas concentrações esse fármaco é capaz de causar mutações no genoma viral pois ele causa interferência com a RNA polimerase e compete com nucleosídeos naturais do organismo, ocasionando uma falha na terminações nervosas da cadeia do vírus.

Tratamentos utilizando a ribavirina possuem resultados ineficientes, em um relato de dois casos de cães que passaram pelo tratamento utilizando ribavirina na dose de 60 mg / kg / PO os cães no início do tratamento apresentaram efeitos colaterais piorando o quadro de diarreia, vômito e desidratação, e após 3 dias com redução da dose para 30 mg / kg / PO /Sid os cães tivera melhora do quadro clínico. Um dos cães após 9 dias de tratamento apresentou sinais neurológicos, mioclonia, paralisia total dos membros posteriores e devido à gravidade do quadro foi optado por realizar a eutanásia mostrando que o tratamento utilizando apenas ribavirina foi ineficaz no caso desse cão. O outro cão desse relato obteve resultados mais positivos com melhora do quadro clínico, porém esse animal não apresentou sinais neurológicos durante todo o tratamento e ao fim dos 15 dias foi realizado a coleta de urina e no exame de PCR e foi observado a presença do vírus o que conclui que o tratamento foi eficaz frente ao sinais clínicos mas não foi capaz de eliminar o vírus do organismo (VIANA;TEIXEIRA, 2015).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo é capaz de mostrar que apesar do uso da ribavirina associada ao DMSO mostrar resultados positivos ainda não existem muitos estudos sobre o seu uso mostrando que ainda é preciso mais estudos utilizando esse tratamento. Apesar de não existir um antiviral específico é um tratamento a se considerar na terapêutica de cães na fase neurológica, que é a fase mais crítica da doença pois apesar da gravidade dos sinais clínicos é possível obter melhora com a associação desses dois fármacos. Os efeitos colaterais observados nos estudos *in vivo* foram considerados leves, como a anemia, gastrite e lesões renais. Deve ser feita uma avaliação individual para não debilitar o animal que já se encontra em estado crítico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, S. F. Fluidoterapia em pequenos animais. **Manual de terapêutica veterinária**. 3.ed. Cap. 19, p562-571. São Paulo, Roca, 2008.

AZEVEDO, É. P. Abordagem ao paciente acometido por cinomose canina. 2012.

BALDOTTO, S. B. Efeitos da terapia com células estromais mesenquimais multipotentes em cães com encefalomielite pelo vírus da cinomose. 2019.

BOHM, M. Serum antibody titers to canine parvovirus, adenovirus and distemper virus in dog in the UK which had not been vaccinated for at least three years. **Veterinary Record**, v. 154, p. 457-463, 2004.

ELIA, G.; BELLOLI, C.; CIRONE, F. et al., In vitro efficacy of ribavirin against canine distemper virus. **Antiviral Research**, 2007.

FREIRE C.G.V.,MORAES M.E. Cinomose canina: aspectos relacionados ao diagnóstico, tratamento e vacinação. **PUBVET** v.13, n.2, a263, p.1-8, Fev, 2019.

FIGHERA, R. A. Causas de morte e razões para eutanásia de cães da Mesorregião do Centro Ocidental Rio-Grandense (1965-2004). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 28, n. 4, p. 223-230, 2008.

GREEN C.E. & APPEL M. **Canine distemper**, p.25-41. In: Greene C.E. (Ed.), *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. 3rd ed. Elsevier, 2006.

MANGIA, S. H. Tratamento experimental de cães naturalmente infectados com o vírus da cinomose na fase neurológica com o uso da ribavirina e dimetilsulfóxido (DMSO). Dissertação

(Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista – Botucatu, 2008.

MANGIA, S. H. Avaliação do tratamento experimental de cães naturalmente infectados com o vírus da cinomose com ribavirina, DMSO e prednisona através da RT-PCR. 282 p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, 2011.

MANGIA, S. H. et al. Efeitos colaterais do uso da ribavirina, prednisona e DMSO em cães naturalmente infectados pelo vírus da cinomose. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 34, n. 5, p. 449-454, 2014.

MORENO A.P., WEBER L.D. Revisão Bibliográfica: Cinomose canina, **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária FAG** – Vol. 1, no 1, jan/jun, 2019.

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.

REZENDE, R.S.; COELHO, H.E.; KAMIMURA, R et al. Análise microscópica do miocárdio ventricular esquerdo em cães soropositivos para cinomose. **Pesq. Vet. Bras.**, v.29, n. 2, p. 117-119, 2009.

SANCHES, C.D.C. Análise histopatológica e imuno-histoquímica de encéfalo de cães com cinomose tratados com ribavirina. 49p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, SP. Botucatu, 2012.

SILVA M.C., FIGHERA R.A., BRUM J.S et al. Aspectos clinicopatológicos de 620 casos neurológicos de cinomose em cães. **Pesquisa Veterinária Brasileira** 27(5):215-220. Departamento de Patologia, Universidade Federal de Santa Maria, 97105-900 Santa Maria, RS, Brasil, 2007.

SILVA, M. C.; FIGHERA, R. A.; MAZZANTI, A et al. Neuropatologia da cinomose canina: 70 casos (2005-2008). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, 2009.

SONNE, Luciana et al. Achados patológicos e imuno-histoquímicas em cães infectados naturalmente pelo vírus da cinomose canina. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 29, n. 2, p. 143-149, 2009.

VIANA, F., A., B. Guia Terapêutico Veterinário 2ª ed. Minas Gerais, 2007.

VIANA K.F. & TEIXEIRA N.S. Ribavirina e fase nervosa da cinomose: cura clínica, mas não esterilizante - Relato de dois casos. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, 37(1):29-32, 2015.

