INTERNATIONAL SEVEN JOURNAL
OF MULTIDISCIPLINARY
ISSN: 2764-9547

MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS DA CINOMOSE EM CÃES E SUA RELAÇÃO COM CARGA VIRAL NO LÍQUOR

https://doi.org/10.56238/isevmjv4n1-014

Recebimento dos originais: 24/01/2025 **Aceitação para publicação:** 24/02/2025

Maileide Guimarães de Souza
Graduanda em Medicina Veterinária
Faculdade Anhanguera
E-mail: maibiologia31@gmail.com

Ana Paula de Moura Nardi
Graduanda em Medicina Veterinária
Faculdade Cristo Rei
E-mail: apdemouranardi@gmail.com

Jaqueline Silva Araujo
Graduanda em Medicina Veterinária
Universidade Cruzeiro do Sul
E-mail: jaquelinesp4012014@hotmail.com

Marcos Vinicius Vidal Silva
Graduando em Medicina Veterinária
Universidade Federal de Campina Grande
E-mail: zzaiffo@gmail.com

Marina Eduarda e Silva Daniel
Graduanda em Medicina Veterinária
Universidade do Oeste Catarinense
E-mail: marinaeduardasilvad@gmail.com

Aline Bittencourt de Souza
Graduanda em Medicina Veterinária
Universidade Castelo Branco – UCB
E-mail: medvetalinebitt@gmail.com

Natieli Dias Graceli
Mestranda em Ciência Animal
Universidade Vila Velha
E-mail: natieligraceli@gmail.com

Letycia Vilela Gomes
Graduanda em Medicina Veterinária
Universidade Federal de Roraima
E-mail: levilelagomes@hotmail.com

INTERNATIONAL SEVEN JOURNAL
OF MULTIDISCIPLINARY
ISSN: 2764-9547

Kananda Alencar Ribeiro
Graduanda em Medicina Veterinária
Faculdade UniBRAS - Juazeiro
E-mail: kanandaalencar87@gmail.com

Carla Luísa Garrido Ribeiro
Graduanda em Medicina Veterinária
Faculdade UniBRAS - Juazeiro
E-mail: carlaluisaba@hotmail.com

Bruno da Matta Balsante
Graduando em Medicina Veterinária
Centro Universitário de Itajubá – FEPI
E-mail: balsantevet@outlook.com

Daniara Izabel dos Santos
Graduanda em Medicina Veterinária
Faculdade UniBRAS - Juazeiro
E-mail: danyara.oroco@hotmail.com

Lizane Paula de Farias e Silva
Graduada em Medicina Veterinária
Centro Universitário Brasileiro
E-mail: lifasil@hotmail.com

RESUMO
Objetivo: Analisar a relação entre a carga viral do vírus da cinomose no líquor e a gravidade das manifestações neurológicas em cães, avaliando os principais métodos diagnósticos, a progressão da doença e possíveis abordagens terapêuticas. A cinomose canina é uma doença viral altamente contagiosa que pode causar comprometimento neurológico severo, sendo a encefalite desmielinizante uma das principais consequências da infecção no sistema nervoso central (SNC). A quebra da barreira hematoencefálica, impulsionada por metaloproteinases de matriz e uma resposta inflamatória intensa, possibilita a entrada do vírus no líquor, aumentando a severidade dos sintomas. Estudos apontam que cães com elevada concentração de vírus no líquor exibem condições clínicas mais severas, como mioclonia, ataxia, convulsões e déficits proprioceptivos, além de uma taxa de mortalidade mais elevada. O diagnóstico da cinomose neurológica pode ser complexa devido à sua semelhança com outras enfermidades neurológicas. A RT-PCR no líquor é uma das técnicas mais sensíveis e específicas para confirmar a infecção. No que diz respeito ao tratamento, ainda não existe um antiviral específico eficiente, porém estudos indicam que a ribavirina pode diminuir a replicação do vírus e aumentar a sobrevida de cães infectados. Entender a conexão entre a carga viral e as manifestações neurológicas é crucial para melhorar as táticas de diagnóstico, prognóstico e tratamento, auxiliando no controle clínico da cinomose canina.

Palavras-chave: Cinomose Canina. Encefalite Desmielinizante. Líquor. Neuroinfecção Viral. RT-PCR.

1 INTRODUÇÃO

A cinomose canina é uma enfermidade infecciosa altamente contagiosa, causada pelo *Canine Distemper Virus* (CDV), pertencente à família *Paramyxoviridae*, gênero *Morbillivirus*. Esta doença afeta principalmente cães jovens não vacinados e pode afetar vários sistemas do corpo, como o respiratório, gastrointestinal e, sobretudo, o SNC (Vandevelde e Zurbriggen, 2005; Greene e Appel, 2006).

É uma das doenças virais de maior letalidade relatada em cães no Brasil. Apesar de ter sido descrita em cães pela primeira vez em 1761 na Espanha, as pesquisas acerca do vírus nos dias atuais não mostram progresso satisfatório, talvez sendo esta a principal razão de ainda não existirem tratamentos com resultados verdadeiramente eficazes. (Appel *et. al*., 1972; Chagas, *et.al*., 2023).

Estudos mostram uma ampla variedade genética, com mais de 11 linhagens genéticas já detectadas, sendo 4 delas na América do Sul. Além disso, estudos mais aprofundados sobre as linhagens de vários países, verificou-se que muitas se assemelham entre si, por exemplo, a linhagem brasileira SA1 é idêntica à europeia EU1, levando a considerar a possibilidade da existência do vírus desde a época da Pangeia. (Panzera *et al*., 2014)

Os sintomas neurológicos da cinomose são um dos elementos mais críticos da enfermidade decorrentes das alterações neurológica caracterizadas por lesões desmielinizantes do sistema nervoso central (SNC), por replicação viral no interior dos oligodendrócitos e de células da microglia, regulação do complexo de histocompatibilidade de classe I (MHCI) e infiltração de células inflamatórias, essas alterações induzem os sinais clínicos neurológicos (Gebara *et al*., 2004; Mangia; Paes, 2008; Schobesberger *et al*., 2002; Vandevelde; Zurbriggen, 2005).e podem aparecer tanto na fase aguda quanto em fases mais avançadas, após a resolução dos sintomas sistêmicos. A complicação do SNC resulta em sintomas como mioclonia, ataxia, nistagmo, convulsões e déficits proprioceptivos, com a encefalite desmielinizante se destacando como a principal manifestação neuropatológica (Amude *et al*., 2007; Beineke *et al*., 2009). As manifestações neurológicas dependem da região do SNC afetada (Silva, 2009; Martella *et al*, 2008; Amude *et al*., 2006). Há diversas síndromes descritas entre elas, a encefalite de cães idosos e a encefalite pós vacinal com prognóstico desfavorável (Greene; Apple, 2006).

Acredita-se que haja maior incidência da doença em períodos em que há falhas no sistema imune do animal, possibilitando a infecção em qualquer idade, geralmente em animais com 60 a 90 dias de idade que não fizeram ingestão adequada de colostro ou por falha no protocolo vacinal (Freire, *et al.*, 2019).

A entrada do CDV no SNC ainda não está completamente elucidada, mas estudos indicam que a infecção pode ocorrer através do líquor, transportado por leucócitos infectados, atingindo células do plexo coroide e ependimárias (Higgins *et al*., 1982; Vandevelde e Zurbriggen, 1995; Carvalho *et al*., 2012). Esse processo resulta na ativação das células da microglia e na infiltração de linfócitos CD8+, contribuindo para a piora das lesões desmielinizantes (Wünschmann *et al*., 1999).

Portanto, a avaliação do líquor se torna um instrumento crucial para o diagnóstico e acompanhamento da cinomose neurológica. Alguns estudos indicam que cães com elevada carga viral no líquor costumam apresentar sintomas neurológicos mais severos, com maior probabilidade de mortalidade e consequências duradouras (Elia *et al*., 2007). O RT-PCR tem sido uma técnica fundamental na detecção e quantificação do CDV no SNC, permitindo uma avaliação mais precisa da progressão da doença e auxiliando no prognóstico (Józwik e Frymus, 2005; Shin *et al*., 2004).

Diante desse contexto, o propósito deste estudo é investigar a conexão entre as manifestações neurológicas da cinomose canina e a quantidade de vírus presente no líquor, examinando os resultados clínicos e laboratoriais relatados na literatura. Entender essa interação pode auxiliar em diagnósticos mais precisos e estratégias de tratamento mais precisas para o controle da doença.

2 METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma análise narrativa da literatura que aborda a conexão entre a carga viral do vírus da cinomose (CDV) no líquor e as manifestações neurológicas em cães. Os artigos científicos, dissertações e teses disponíveis em bases de dados como PubMed, ScienceDirect, Scielo e Google Acadêmico foram examinados. Os critérios de seleção incluíram pesquisas divulgadas nos últimos 25 anos, que tratassem da infecção pelo CDV no sistema nervoso central, diagnóstico laboratorial, evolução clínica da enfermidade e abordagens terapêuticas. Trabalhos que não tivessem uma metodologia definida ou cujos dados não fossem diretamente relevantes para a cinomose neurológica foram descartados. A escolha das pesquisas foi feita através do exame de títulos e resumos, seguido de uma análise detalhada dos textos pertinentes.

As informações obtidas abrangeram dados sobre técnicas de diagnóstico, carga viral no sangue, resposta imunológica e progresso clínico dos casos examinados. A RT-PCR foi destacada como um dos métodos mais eficazes para identificar o CDV no líquor, quando comparada a outras técnicas de laboratório, como a imunofluorescência e a soroanálise. Adicionalmente, examinou-se as estratégias terapêuticas empregadas em cães com sintomas neurológicos, que incluem a

utilização de ribavirina e moduladores da barreira hematoencefálica. A compilação dos achados possibilitou uma avaliação qualitativa da ligação entre a carga viral e a severidade dos sintomas, contribuindo para a compreensão dos processos patogênicos da enfermidade e para a procura de métodos diagnósticos e terapêuticos mais eficientes.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A relação entre a carga viral do CDV no líquor e a gravidade das manifestações neurológicas tem sido amplamente investigada, com evidências que indicam um impacto significativo do vírus no SNC. Os estudos analisados indicam que cães com alta concentração de vírus no líquor costumam apresentar condições neurológicas mais graves, marcadas por sintomas como ataxia, mioclonia, convulsões, nistagmo e paresia (Amude *et al.*, 2007; Beineke *et al.*, 2009).

A infecção pelo CDV no SNC ocorre através da quebra da barreira hematoencefálica (BHE), mediada por metaloproteinases de matriz (MMPs), como MMP-2 e MMP-9. Essas enzimas causam a degradação da matriz extracelular, possibilitando a entrada de leucócitos infectados e a propagação do vírus (Aoki, 2014). Esta deterioração favorece uma resposta inflamatória elevada, levando à desmielinização e à evolução dos sintomas neurológicos (Vandevelde e Zurbrigen, 2005).

A avaliação do líquor de cães infectados pelo CDV revela um crescimento da carga viral, juntamente com mudanças bioquímicas como pleocitose linfocítica e hiperproteinorraquia, sinalizando a existência de inflamação em curso no SNC (Elia *et al.*, 2007). Ademais, a identificação de RNA viral no líquido cefalorraquidiano através do RT-PCR tem se mostrado um recurso diagnóstico crucial para a confirmação da infecção no SNC, superando outros métodos, como a imunofluorescência direta (Józwik e Frymus, 2005; Shin *et al.*, 2004).

Pesquisas sugerem que a continuidade viral no sistema nervoso central pode estar ligada ao surgimento de formas crônicas da enfermidade, como a encefalite do cão idoso e a encefalite multifocal secundária. Em várias situações, mesmo após o desaparecimento dos sintomas sistêmicos, a presença do CDV no líquor continua visível, indicando que o vírus pode permanecer latente ou provocar uma resposta imune constante contra o tecido nervoso (Wünschmann *et al.*, 1999).

A relação entre carga viral e sintomas neurológicos também indica que variados padrões de resposta imunológica podem influenciar a severidade da enfermidade. Cães com uma resposta imune eficiente ao CDV exibem uma carga viral reduzida e sintomas neurológicos menos severos, em contraste com animais com uma resposta imune insuficiente ou tardia, que tendem a ter

infecções recorrentes e uma progressão mais rápida da encefalite desmielinizante (Carvalho *et al.*, 2012). Com base nessas evidências, a monitorização da carga viral no líquor é crucial para um diagnóstico mais acurado da cinomose neurológica, possibilitando uma avaliação prognóstica mais precisa e contribuindo para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficientes.

3.1 CLASSIFICAÇÃO VIRAL

O agente etiológico da cinomose canina é um vírus envelopado, de morfologia pleomórfica e predominantemente esférica, com aproximadamente 150 nm de diâmetro. Possui um genoma composto por RNA de fita simples, não segmentado e de polaridade negativa, com cerca de 15.690 nucleotídeos. Esse genoma codifica oito proteínas virais, responsáveis pela replicação, estrutura e evasão da resposta imune do hospedeiro (Carvalho *et al.*, 2012).

3.2 VARIABILIDADE INDIVIDUAL NA PROGRESSÃO DA DOENÇA

A progressão clínica da cinomose canina é bastante variada, sendo afetada por elementos como a idade, o estado imunológico, a genética do hospedeiro e até mesmo a variante viral envolvida. Pesquisas apontam que cães jovens e imunossuprimidos tendem a desenvolver condições mais sérias e duradouras, ao passo que animais adultos ou vacinados podem exibir sinais neurológicos mais tardios e menos intensos (Summers *et al.*, 1995).

A resposta imunológica tem um papel fundamental na progressão da enfermidade. Cães com uma resposta imune celular eficaz são capazes de deter a replicação viral de forma mais ágil, diminuindo a quantidade de vírus no líquor e atenuando a severidade dos sintomas nervosos. Em contrapartida, animais com resposta imune insuficiente ou tardia demonstram maior persistência do vírus no SNC, resultando na evolução da encefalite desmielinizante e na piora do prognóstico (Carvalho *et al.*, 2012).

Adicionalmente, as diferenças na neurovirulência entre diversas cepas do CDV podem afetar a severidade do quadro clínico. Algumas cepas possuem maior tropismo pelo SNC e são mais propensos a provocar infecções persistentes, enquanto outros são majoritariamente respiratórios ou gastrointestinais (Martella *et al.*, 2008). Tais variações genéticas podem justificar variações regionais na manifestação clínica da cinomose.

Algumas cepas do CDV são amplamente utilizadas nas principais vacinas disponíveis no mercado. A cepa Onderstepoort, por exemplo, é considerada segura e eficaz, pois não induz a doença após a vacinação. No entanto, pode apresentar menor estímulo à resposta imune humoral em comparação a outras cepas. Já a cepa Rockborn é conhecida por induzir uma resposta imune mais robusta, resultando em altos títulos de anticorpos e proteção prolongada. Entretanto, há

relatos de manifestações neurológicas centrais em cães vacinados com essa cepa, o que limita seu uso em programas vacinais (Freire *et al*., 2019).

3.3 ABORDAGEM TERAPÊUTICA E ESTRATÉGIAS DE CONTENÇÃO

Atualmente não existe um tratamento específico antiviral para a cinomose neurológica, e o tratamento se baseia no suporte clínico e sintomático. Contudo, pesquisas experimentais indicam que certos medicamentos podem exercer um efeito positivo no controle da replicação viral e na modulação da resposta inflamatória.

3.3.1 Uso de Ribavirina

A Ribavirina, um nucleosídeo similar com atividade antiviral, tem sido estudada como uma opção terapêutica para o estágio neurológico da cinomose. Mangia (2008) evidenciou que a Ribavirina na dose de 30mg/kg durante 15 dias tem ação inibitória da replicação viral “in vitro”, diminuindo assim a concentração viral no líquor e aumentou a sobrevida de cães infectados, particularmente quando administrada de forma antecipada. Em tratamentos experimentais, uso associado com DMSO, indicou o aumento da perfusão tecidual e efeito inibitório do avanço do vírus. Contudo, sua aplicação é restringida pelos possíveis impactos negativos na medula óssea e no sistema digestivo, além da exigência de mais pesquisas para confirmar sua real eficácia e segurança.

3.3.2 Inibição de metaloproteinases

O comprometimento da BHE é um dos principais elementos que facilitam a penetração do CDV no sistema nervoso. Pesquisas indicam que os inibidores de metaloproteinases de matriz (MMP-2 e MMP-9) podem ser uma tática eficaz para minimizar a lesão neuronal e diminuir a inflamação no Sistema Nervoso Central (Beineke *et al*., 2009).

3.3.3 Terapias imunomoduladores

A administração de corticosteroides, como a prednisolona, é uma estratégia frequente no tratamento da cinomose neurológica, graças à sua habilidade de diminuir a inflamação no SNC. Contudo, o uso contínuo pode prejudicar a resposta imunológica do hospedeiro, facilitando a multiplicação viral e intensificando a evolução da enfermidade (Carvalho *et al*., 2012). Portanto, o uso de corticosteroides deve ser cuidadosamente avaliado, especialmente em situações de edema cerebral intenso ou uma resposta inflamatória acentuada.

Além dos corticosteroides, estão em estudo outras estratégias de modulação imunológica. Tem-se investigado o uso de anticorpos monoclonais como uma alternativa viável para impedir a replicação viral sem prejudicar a imunidade do paciente. Similarmente, as imunoglobulinas administradas por via intravenosa mostraram capacidade para modular a resposta imunológica e amenizar os sintomas neurológicos, mesmo que sua efetividade ainda não tenha sido amplamente comprovada em pesquisas clínicas (Carvalho *et al*., 2012).

Pesquisas experimentais indicam que inibidores de citocinas pró-inflamatórias, tais como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) e a interleucina-6 (IL-6), podem ajudar a diminuir o dano neuronal ligado à infecção pelo vírus da cinomose. Contudo, a aplicação clínica desses imunomoduladores ainda é restrita devido à escassez de informações conclusivas acerca da segurança e efetividade em cães infectados (Beineke *et al*., 2009). Assim, a seleção da terapia imunomoduladora deve considerar a fase da infecção e a severidade da reação inflamatória, prevenindo intervenções que possam prejudicar a recuperação neurológica dos cães afetados.

3.3.4 Uso de células tronco mesenquimais (MSCs)

As células-tronco mesenquimais (MSCs) geraram um grande interesse no campo da medicina regenerativa devido às suas propriedades biológicas (Hoffman; Dow, 2016; Bajek et al., 2016).

As MSCs são células adultas indiferenciadas, autorrenováveis e com alta capacidade de proliferação, originando células diferenciadas e funcionais (Nard, 2007). Elas foram descritas sendo principalmente derivadas da medula óssea (BMMSCs), mas, nos últimos anos, as MSCs derivadas do tecido adiposo também estão sendo amplamente estudadas. Essas células possuem potencial de se diferenciarem em várias linhagens celulares podendo originar células musculares, neuronais e hepatócitos (Castro-silva *et al*., 2010), dentro dos seus principais mecanismos de ação se destacam a secreção de fatores solúveis que estimulam a migração, mitose e diferenciação das células-tronco locais, imunomodulação do microambiente, além da estimulação da angiogênese do, favorecendo a regeneração e o reparo tecidual (Fu *et al*., 2017; Kyurkchiev *et al.,* 2014)

Com base em evidências experimentais de seus modelos pré-clínicos, Uccelli *et al*. (2011) sugerem que as MSCs constituem uma promissora abordagem na reparação e proteção neural, uma vez que possuem uma ampla capacidade de migrar para áreas lesadas, como por exemplo áreas de hipóxia, apoptóticas ou inflamadas. O potencial das MSCs em melhorar a regeneração nervosa com recuperação morfológica e funcional, após lesões do SNC e periférico, tem sido evidenciado em diversas espécies, como roedores (Wang *et al*., 2012; Shen *et al*., 2010), primatas não humanos

(Hu *et al*., 2013), suínos (Cho *et al*., 2010) e 3 humanos (Braga-Silva *et al*., 2008), porém, estudos são necessários para esclarecer o efeito terapêutico em cães, uma vez que a terapia celular pode ser influenciada pelo tipo de célula, pela fase da doença e até pela via de administração no paciente.

3.4 ESTUDOS COMPARATIVOS E DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

O diagnóstico da cinomose neurológica pode ser desafiador devido à semelhança dos sinais clínicos com outras doenças neurológicas, como meningoencefalites imunomediadas, neoplasias do sistema nervoso central, toxoplasmose e neosporose. Entre essas, a meningoencefalite granulomatosa e a meningoencefalite necrosante frequentemente exibem sintomas clínicos que mimetizam os da cinomose, tornando essencial a realização de exames complementares para um diagnóstico preciso. A análise do líquor é um dos métodos mais confiáveis para essa distinção, pois na cinomose há uma pleocitose linfocítica associada à presença do RNA viral identificado por RT-PCR (Józwik e Frymus, 2005).

Além da análise do líquor, a ressonância magnética é uma ferramenta fundamental para diferenciar a cinomose neurológica de outras doenças que afetam o sistema nervoso central. Esse exame pode revelar alterações típicas da infecção pelo vírus da cinomose, como áreas de desmielinização na substância branca do cérebro e da medula espinhal, especialmente em regiões como o tronco cerebral e os hemisférios cerebrais (Beineke et al., 2009). Além disso, achados como hiperintensidade em T2 e FLAIR e a presença de realce meníngeo ou periventricular após a administração de meio de contraste reforçam a suspeita da doença (Summers *et al*., 1995).

A ressonância magnética também desempenha um papel crucial nos casos em que há suspeita de encefalite desmielinizante, mas os exames laboratoriais, como o RT-PCR no líquor, apresentam resultados inconclusivos (Shin *et al*., 2004). Além disso, esse exame é essencial para diferenciar a cinomose de neoplasias do sistema nervoso central, como gliomas e linfomas, que podem provocar sintomas neurológicos semelhantes. Em cães com sinais neurológicos progressivos e refratários ao tratamento, a ressonância permite uma avaliação mais detalhada da extensão das lesões, fornecendo informações valiosas para a definição do prognóstico e a escolha da abordagem terapêutica mais adequada (Vandevelde e Zurbriggen, 2005).

A avaliação do líquor continua sendo uma ferramenta indispensável para o diagnóstico diferencial, uma vez que pode revelar pleocitose linfocítica e hiperproteinorraquia, indicando um processo inflamatório ativo no sistema nervoso central (Elia *et al*., 2007). A identificação do RNA viral no líquor por RT-PCR ainda é considerada a técnica mais precisa para confirmar a infecção

pelo vírus da cinomose, superando métodos como a imunofluorescência direta (Józwik e Frymus, 2005; Shin *et al*., 2004).

A necessidade de exames complementares, como a ressonância magnética e a análise do líquor, também se estende à diferenciação da cinomose de outras patologias neurológicas. Tumores cerebrais podem apresentar manifestações clínicas semelhantes e, nesses casos, exames de imagem são fundamentais para a correta distinção. Doenças parasitárias, como toxoplasmose e neosporose, também podem causar sinais neurológicos em cães, mas geralmente respondem bem ao tratamento com clindamicina, o que auxilia na diferenciação clínica. No entanto, enquanto exames sorológicos são úteis para detectar anticorpos contra esses agentes, a RT-PCR no líquor se destaca como um dos métodos mais eficazes para confirmar a presença do vírus da cinomose no sistema nervoso central, permitindo um diagnóstico mais rápido e preciso (Shin *et al*., 2004).

Portanto, a combinação de exames laboratoriais, análise do líquor e ressonância magnética desempenha um papel essencial na diferenciação da cinomose neurológica de outras doenças. A integração dessas ferramentas não apenas melhora a acurácia diagnóstica, como também auxilia na definição do prognóstico e na escolha da melhor abordagem terapêutica, garantindo um manejo mais eficaz da doença.

3.5 IMPLICAÇÕES PARA A SAÚDE PÚBLICA E VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

Apesar da cinomose não ser considerada uma zoonose, a sua elevada taxa de propagação constitui um obstáculo para a saúde pública veterinária. A enfermidade impacta populações de cães de estimação e de vida selvagem, representando um desafio considerável em regiões urbanas e rurais com baixas taxas de imunização (Harder & Osterhaus, 1997).

Através da análise da carga viral no líquor, é possível obter informações relevantes sobre a circulação de cepas mais neurovirulentas e sua propagação em diversas populações caninas. Ademais, programas de imunização eficazes permanecem como a principal tática de controle da enfermidade. Pesquisas indicam que cães imunizados têm uma carga viral reduzida no Sistema Nervoso Central e maior resistência ao avanço da fase neurológica da infecção (Greene e Appel, 2006).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos analisados indicam que a carga viral no líquor está diretamente correlacionada com a gravidade das manifestações neurológicas da cinomose canina. A disfunção da barreira hematoencefálica, mediada por metaloproteinases e resposta inflamatória exacerbada, contribui

significativamente para o dano neuronal. A técnica de RT-PCR tem se mostrado a mais eficiente para confirmar a infecção no SNC, contribuindo para a determinação do prognóstico. Ademais, a criação de terapias antivirais e imunomoduladoras pode representar um progresso considerável no controle da cinomose neurológica.

No entanto, a imunização sistemática continua sendo a tática mais eficiente para diminuir a propagação do vírus e reduzir a incidência da variante neurológica da enfermidade. A vigilância epidemiológica em conjunto com o estudo contínuo da patogenia do CDV são fundamentais para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas e preventivas.

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***, v. 82, p. 416-422, 2007.

AOKI, K. O papel das metaloproteinases de matriz na patogênese da cinomose canina. ***Journal of Veterinary Science***, v. 15, n. 2, p. 210-218, 2014

APPEL, M. J. G.; GILLESPIE, J. H.; SIEGERT, R. *Canine Distemper Virus: Marburg Virus.* **Virology Monographs** n.11, ed. 1, 1972.

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

BAJEK, A.; GURTOWSKA, N.; OLKOWSKA, J.; KAZMIERSKI, L.; MAJ, M.; DREWA, T. Adipose-derived stem cells as a tool in cell-based therapies. ***Archives of Immunology and Therapy Experimental***, v. 64, n. 6, p. 443-454, 2016.

BEINEKE, A.; PUFF, C.; SEEHUSEN, F.; BAUMGÄRTNER, W. Pathogenesis and immunopathology of systemic and nervous canine distemper. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 127, p. 1-18, 2009.

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

CARVALHO, A. *et al*. Mechanisms of immune response in canine distemper virus infection. ***Veterinary Research***, v. 43, p. 34-45, 2012

CHO, S. R.; KIM, S. Y.; KANG, H. S.; LEE, N. R.; CHOI, J. H.; SONG, H. S. *Functional recovery after the transplantation of neurally differentiated mesenchymal stem cells derived from bone marrow in a rat model of spinal cord injury.* **Cell Transplantation**, v. 19, p. 487-497, 2010

ELIA, G. et al. Detection of canine distemper virus in dogs by real-time RT-PCR. **Journal of Virological Methods**, v. 151, n. 2, p. 226-230, 2007.

ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. ***Tratado de medicina interna veterinária***. 4 ed. São Paulo: Manole, 1997.

FU, Y.; KARBAAT, L.; WU, L.; LEIJTEN, J.; BOTH, S. K.; KARPERIER, M. Trophic effects of mesenchymal stem cells in tissue regeneration. ***Tissue Engineering Part B Reviews***, v. 23, n. 6, p. 515-528, 2017.

GEBARA, C. M. S.; WOSIACKI, S. R.; NEGRÃO, F. J.; OLIVEIRA, D. B.; BELONI, S. N. E.; ALFIERI, A. A. Detecção do gene da nucleoproteína do vírus da cinomose canina por RT-PCR em urina de cães com sinais clínicos da cinomose. ***Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia***, v. 56, n. 4, p. 480-487, 2004.

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

HARDER, T. C.; OSTERHAUS, A. D. Canine distemper virus: a morbillivirus in search of new hosts? **Trends in Microbiology**, v. 5, n. 3, p. 120-124, 1997.

HIGGINS, R. J. *et al*. Canine distemper viral infection of the nervous system: an immunocytochemical study. **Acta Neuropathologica**, v. 57, p. 1-10, 1982

HU, Y.; FU, Y.; ZHANG, Z.; CHEN, H.; XU, X. M. *Transplantation of mesenchymal stem cells promotes functional improvement associated with neurogenesis in primate ischemic stroke model***.** **Experimental Neurology**, v. 231, p. 180-190, 2013.

JERICÓ, M. M.; KOGIKA, M. M.; ANDRADE NETO, J. P. ***Tratado de medicina interna de cães e gatos***. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

JÓZWIK, A.; FRYMUS, T. Detection of canine distemper virus RNA in cerebrospinal fluid from dogs with distemper encephalitis. **The Veterinary Record**, v. 157, n. 23, p. 758-760, 2005.

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

MARTELLA, V. *et al*. Genotyping canine distemper virus (CDV) by restriction fragment length polymorphism of the nucleoprotein gene. ***Journal of Virological Methods***, v. 147, p. 34-38, 2008 RENDON-MARIN, S.; BUDASZEWSKI, R. F.; CANAL, C. W.; RUIZ-SAENZ, J. Tropism and molecular pathogenesis of canine distemper vírus. ***Virology Journal***, 2019.

SCHOBESBERGER, M.; ZURBRIGGEN, A.; DOHERR, M. G.; WEISSENBÖCK, H.; VANDEVELDE, M.; LASSMANN, H. Demyelination precedes oligodendrocytes loss in canine distemper virus-induced encephalitis. ***Acta Neuropathologica***, v. 103, n. 1, p. 11-19, 2002.

SHEN, L. H.; LI, Y.; CHEN, J.; LU, M.; CUI, Y.; ZHANG, J.; LU, D.; GAO, Q.; CHIEH-LI, L.; VANGURI, P.; CHOPP, M. *Intracarotid transplantation of bone marrow stromal cells increases axon-myelin remodeling after stroke.* **Neuroscience**, v. 169, p. 260-275, 2010.

SHIN, Y. J. *et al.* Comparison of one-step RT-PCR and nested PCR for the detection of canine distemper virus in clinical samples. **Australian Veterinary Journal**, v. 82, n. 1-2, p. 83-86, 2004
.
SILVA, M. C. *et al*. Aspectos clinicopatológicos de 620 casos neurológicos de cinomose em cães. ***Pesquisa Veterinária Brasileira***, v. 27, n. 5, p. 215-220, 2007.

SUMMERS, B. A.; GREISEN, H. A.; APPLE, M. J. Canine distemper encephalomyelitis: variation with virus strain. ***Journal of Comparative Pathology***, v. 112, p. 99-113, 1995

UCCELLI, A.; BENCHERIF, M.; BONIFACINO, T.; CASSINA, P.; GHEZZI, P.; PRAT, A. *Mesenchymal stem cells exert a remarkable therapeutic effect in experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting pathogenic T cell responses.* **Journal of Immunology**, v. 187, p. 5652-5661, 2011.

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

WANG, P.; DAI, J.; BAI, F.; KONG, K.; WONG, S. J.; MONTGOMERY, R. R.; MADRI, J. A.; FIKRIG, E. *Matrix metalloproteinase 9 facilitates West Nile virus entry into the brain*. **Journal of Virology**, v. 82, n. 18, p. 8978-8985, 2012.

WÜNSCHMANN, A. *et al*. Identification of CD4+ and CD8+ T cell subsets and B cell in the brain of dogs with spontaneous acute, subacute-, and chronic-demyelinating distemper encephalitis. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 67, p. 101-116, 1999