


**ASPECTOS GERAIS DA CINOMOSE: REVISÃO DE LITERATURA**

 <https://doi.org/10.56238/sevened2024.037-158>

**Luanda Ferreira Cipriano**

Doutoranda em Medicina Veterinária  
Unesp -SP

E-mail: [luanda.cipriano@unesp.br](mailto:luanda.cipriano@unesp.br)

ORCID: [https://orcid.org/0000-0002-8246-3257/](https://orcid.org/0000-0002-8246-3257)

LATTES: <http://lattes.cnpq.br/6176296921118786>

**Nicole Amoêdo Luvison**

Graduanda em Medicina Veterinária  
Universidade de Caxias do Sul- UCS

E-mail: [naluvison@ucs.br](mailto:naluvison@ucs.br)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5783-8810>

LATTES: <http://lattes.cnpq.br/7395426062661654>

**Ketlin Milena Zardin**

Universidade de Caxias do Sul- UCS

E-mail: [ketlinkolling@gmail.com](mailto:ketlinkolling@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1683-2271>

LATTES: <http://lattes.cnpq.br/0685734131130293>

**Rafael Sartori Flores**

Graduando em Medicina Veterinária  
Universidade de Caxias do Sul -UCS

E-mail: [rsflores2@ucs.br](mailto:rsflores2@ucs.br)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7770-3483>

LATTES: <https://lattes.cnpq.br/7435419528509352>

**Oladapo Olawale Afolabi**

Doutorando em Medicina Veterinária  
Unesp- SP

E-mail: [o.afolabi@unesp.br](mailto:o.afolabi@unesp.br)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7176-9261>

LATTES: <http://lattes.cnpq.br/1325271042113321>

**Camille Moreira Bergamo Barros**

Graduanda em Medicina Veterinária  
União Pioneira de Integração Social- UPIS

E-mail: [bergamovetz@gmail.com](mailto:bergamovetz@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6688-3000>

LATTES: <https://lattes.cnpq.br/9445983420853659>



**Isis Alexandra Pincella Tinoco**

Doutoranda em Medicina Veterinária  
Unesp- SP

E-mail: [isis.pincella@unesp.br](mailto:isis.pincella@unesp.br)

LATTES: <http://lattes.cnpq.br/6023432605431904>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9102-2659>

**Gabriela Victoria Araújo Saraiva**

Graduanda em Medicina Veterinária  
Universidade Católica de Brasília - UCB

E-mail: [gvictoriasaraiva@gmail.com](mailto:gvictoriasaraiva@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0616-0956>

LATTES: <https://lattes.cnpq.br/9933238062460353>

**Dreyd Rodrigues Medeiros**

Graduanda em Medicina Veterinária

E-mail: [drmedeiro@me.com](mailto:drmedeiro@me.com)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5714-9642>

LATTES: <https://lattes.cnpq.br/9504913789155844>

**Barbara Fernandes Werneck Teixeira**

Graduanda em Medicina Veterinária  
Universidade Católica de Brasília- UCB

E-mail: [barbarafwt@gmail.com](mailto:barbarafwt@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7426-4769>

LATTES: <https://lattes.cnpq.br/1011296974890263>

**Édios Meurer Lana da Silva**

Graduando em Medicina Veterinária  
União Pioneira de Integração Social- UPIS

E-mail: [edmeurerls@gmail.com](mailto:edmeurerls@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0311-5834>

LATTES: <https://lattes.cnpq.br/6899580204036046>

**Carolina Aires Martins**

Graduanda em Medicina Veterinária  
Universidade Católica de Brasília -UCB

E-mail: [carol.aires@gmail.com](mailto:carol.aires@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4152-0594>

LATTES: <https://lattes.cnpq.br/8985736732153179>

**Antônio Carlos Paes**

Docente titular em Medicina Veterinária no Departamento de Higiene Veterinária e Saúde Pública  
Unesp-SP

E-mail: [ac.paes@unesp.br](mailto:ac.paes@unesp.br)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7774-927X>

LATTES: <http://lattes.cnpq.br/3221552979448328>

---

**RESUMO**

O Morbillivirus possui RNA de fita simples, sentido negativo e não possui a enzima transcriptase reversa, não sendo, portanto um retrovírus. A infecção sistêmica pelo Morbillivirus pode ser encontrada em canídeos selvagens, procionídeos como guaxinins, kinkajous, ursos, mustelídeos, hienas, grandes felinos, felinos domésticos, cetáceos, primatas não humanos e humanos. A grande



capacidade do Morbillivirus de transpor barreiras entre as espécies se deve a mutações na proteína H do envelope lipoprotéico, tornando-o um vírus pantrópico. Surto de doenças causadas pelo Morbillivirus foram registrados em diferentes espécies em um mesmo período de tempo, pois além da alta virulência, os animais contaminados são reservatórios da doença e agentes de transmissão intraespécies e interespecies. Esta característica do Morbillivirus dificulta a erradicação das infecções do VCC (vírus da cinomose), embora existam vacinas para algumas espécies acometidas. O estudo das interações do Morbillivirus com as diferentes espécies leva-nos a discutir os conceitos de 'One World One Health', 'One Medicine' e 'One Health', ao se correlacionar com os riscos para a saúde humana e animal que o Morbillivirus representa. O trabalho de vigilância epidemiológica do VCC é significativamente importante por se tratar de uma doença infecciosa emergente que representa uma ameaça a saúde de seres humanos e animais. Alguns estudos apontam que o vírus do sarampo é derivado do vírus da cinomose ou do vírus da peste bovina. Esse estudo é um compilado de artigos publicados na literatura, que fornecem informações acerca dos mecanismos patológicos utilizados pelo Morbillivirus para infectar o hospedeiro e estruturas cerebrais com a descrição das lesões. Além disso, a presente revisão de literatura aborda a epidemiologia, etiopatogenia, alterações histológicas, diagnóstico clínico e laboratorial da cinomose.

**Palavras-chave:** Morbilivírus. Distemper. Epidemiologia da Cinomose.

## 1 INTRODUÇÃO

A cinomose é causada por um patógeno multi-hospedeiro, *Morbillivirus* canino da família *Paramyxoviridae*, responsável por causar imunossupressão grave e doença neurológica associada à desmielinização (ANDERSON et al., 2012; LIU et al., 2016). Em torno de 30% de cães infectados pelo *Morbillivirus* desenvolvem síndromes neurológicas após uma a seis semanas do início dos sinais clínicos. Os filhotes de 3 a 6 meses podem desenvolver poliencefalopatias com disfunções no proencéfalo (GREEN et al., 2020).

O VCC (vírus da cinomose) é um vírus de RNA de fita simples, não segmentado e envelopado, da família *Paramyxoviridae*, gênero *Morbillivirus*, mesmo gênero do sarampo humano (VANDEVELDE & ZURBRIGGEN, 2005). Os *Morbillivirus* já causaram epidemias em várias espécies, uma vez que essas doenças possuem características semelhantes com sinais cuja gravidade varia de manifestações subclínicas até degeneração cerebral crônica, podendo levar o animal a óbito (UHL et al., 2019).

Os *Morbillivirus* podem causar doenças neurológicas agudas e progressivas acometendo a substância cinzenta e a substância branca. Esses sinais incluem convulsões parciais ou generalizadas, mioclonia, paresia, paralisia, déficits proprioceptivos, movimentos circulares, mudanças comportamentais, disfunção vestibular, levando o paciente a óbito ou gerando sequelas neurológicas crônicas (VON RÜDEN et al., 2021).

Os cães com cinomose possuem um padrão de alterações neurológicas que se assemelham a doenças humanas como Alzheimer, esclerose múltipla, leucodistrofias, deficiência de enzimas lisossomais, epilepsia, malformações corticais (lissencefalia, polimicrogiria) demência, lesões focais, entre outras (DATTA et al., 2012).

O modelo da anatomopatologia da cinomose embasa estudos sobre a esclerose múltipla por se assemelhar ao mecanismo de desmielinização. A desmielinização está relacionada à ação do vírus em diferentes tipos de células. A homeostasia cerebral é mantida por junções de astrócito-astrócito e astrócito-oligodendrócito. As alterações nessas junções comunicantes podem desencadear convulsões em casos crônicos (VON RÜDEN et al., 2017).

Considerando que modificações nas células da microglia alteram mecanismos de nutrição, sustentação e defesa cerebral, o estudo da neuropatogenia da cinomose pode auxiliar a desvendar as principais consequências da neuroinflamação e como as lesões microgliais participam do agravamento das lesões encefálicas.



## 2 MATERIAL E MÉTODOS

### 2.1 REVISÃO SISTEMÁTICA

A revisão de literatura sistemática foi realizada nas bases de dados Google Scholar, Medline e Pubmed, a fim de obter uma visão aprofundada dos estudos relevantes disponíveis na literatura.

Para a realização dessa revisão sistemática utilizou-se as seguintes palavras-chave: etiologia da cinomose, cinomose aspectos gerais, neuropatogenia, Morbillivirus e anatomopatogenia. Os artigos considerados nessa revisão foram publicados nos últimos 40 anos, priorizando-se os trabalhos mais recentes dos últimos 10 anos.

As pesquisas mais antigas também foram utilizadas por trazerem as primeiras definições das características da doença em estudo.

As bases de pesquisa indicaram 254 artigos, dos quais foram selecionadas 88 publicações, nos idiomas inglês, espanhol e português que traziam informações detalhadas a respeito da neuropatogenia da cinomose.

Após leitura dos estudos, outras bibliografias foram incluídas, como livros de anatomia veterinária.

### 2.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os estudos publicados acerca dos aspectos gerais da cinomose, que atenderam aos seguintes critérios foram as revisões sistemáticas, meta-análise e artigos científicos, por serem trabalhos que fornecem evidências científicas e mostram as diferenças entre os estudos.

### 2.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os artigos publicados que não descreveram ou não abordaram em detalhes informações relevantes sobre os aspectos gerais da cinomose não foram incluídos neste estudo.

## 3 REVISÃO DE LITERATURA

### 3.1 EPIDEMIOLOGIA

A cinomose é uma doença viral altamente contagiosa que afeta carnívoros das famílias Canidae, Mustelidae, Felidae e Procyonidae em diferentes países do mundo, como os Estados Unidos, Finlândia, Alemanha, Polônia e os países do continente africano. Os animais selvagens como raposas, furões e primatas não humanos também podem ser acometidos pelo *Morbillivirus* (ATHANASIOU et al., 2017).

A soroprevalência da cinomose em populações de raposas varia de 4 a 17%, porém esse valor pode estar subestimado devido às altas taxas de mortalidade nessa espécie que atua como reservatório da doença (BILLINIS et al., 2013). A taxa de letalidade da cinomose é de 5 a 30% em primatas, sendo

que a principal causa da morte é a pneumonia seguida de alterações neurológicas (VRIES et al., 2014). Em um estudo realizado ao longo de sete anos, observou-se que a prevalência de cinomose em cães selvagens na África foi de 16%, comparado a 48% de prevalência nos cães domésticos (WOODROFFE et al., 2012).

Outros vírus estão relacionados ao vírus da cinomose, como o vírus do sarampo humano e o vírus da peste bovina. Os *Morbillivirus* também acometem espécies como os cetáceos, felinos, morcegos e roedores (UHL et al., 2019; PFEFFERMANN et al., 2018). Vários estudos relataram que o vírus da cinomose possui ancestral comum e que se adaptou a uma variedade de hospedeiros ao longo do tempo (VRIES et al., 2014).

Surtos causados pelo VCC já ocorreram em diversas espécies, como cão doméstico (*Canis familiaris*), cão selvagem africano (*Lycaon pictus*), furão de pé preto (*Mustela nigripes*), foca-do-baikal (*Pusa sibirica*), leão africano (*Panthera leo*) e na hiena-pintada (*Crocuta crocuta*) (NIKOLIN et al., 2012).

Nos anos de 1991 e 1992 ocorreram infecções pelo VCC em leopardos cativos (*Panthera pardus*), tigres (*Panthera tigris*), leões (*Panthera leo*) e em uma onça-pintada (*Panthera onca*) na América do Norte. Ocorreram 17 óbitos desses animais, e os guaxinins foram considerados a fonte de infecção. Além desses felinos, dois leopardos negros morreram no zoológico de Naibi, Coal Valley, Illinois, e 2 tigres vieram a óbito na Reserva Shambala, Acton, Califórnia (APPEL et al., 1994). Em 1994 aproximadamente um terço da população de leões no Serengeti, norte da Tanzânia, veio a óbito por infecções atribuídas ao VCC. Houve também surtos em felinos de vida livre como lince, lince canadense, lince euro-asiático, o lince ibérico em perigo crítico e o tigre de Amur (NIKOLIN et al., 2012).

Os sinais clínicos encontrados nessas espécies foram anorexia, doença gastrointestinal, respiratória e convulsões. O VCC foi isolado através de testes de anticorpos monoclonais que identificaram o VCC de 3 leopardos, 3 tigres e 3 leões que vieram a óbito. Exames macroscópicos e histopatológicos revelaram lesões semelhantes às que são encontradas em canídeos, porém havia menos lesões no cérebro e uma proliferação celular no pulmão com corpos de inclusão, também foram identificados antígenos do VCC em imuno-histologia. Anticorpos neutralizantes para o VCC foram encontrados em altos títulos no soro da maioria dos animais, mas estava ausente ou baixo em alguns grandes felinos que morreram após a infecção pelo VCC (APPEL et al., 1994).

O *Morbillivirus* foi identificado em gatos domésticos na China em 2012, a nova espécie denominada *Morbilivirus felino* (MVFE) causou nefrite túbulo-intersticial (MARCACCI et al., 2016). O *Morbillivirus* foi detectado através de PCR de urina e amostras de sangue em 12% de gatos de rua na Itália, foram observados efeitos citopáticos, lise e formação de sincícios em células renais. No exame histológico de tecidos obtidos na necropsia foram encontrados infiltrado inflamatório,

degeneração e necrose tubular (WOO et al., 2012). No Japão, um estudo em gatos domésticos identificou em 40% a presença de MVFE em tecidos renais de 10 gatos com nefrite. Embora os MVFE possuam diversidades genéticas, os isolados do Japão e China mostraram uma seqüência de nucleotídeos idêntica, sugerindo que existem reservatórios naturais. A análise gênica mostrou que a recombinação ocorreu dentro dos genes F e H (SAKAGUCHI et al., 2015).

Na Itália, em um gato com doença renal crônica (DRC), o MVFE foi encontrado através de exame RT-PCR de urina. Em 2013, foram registrados gatos com MVFE na Alemanha, e recentemente na Turquia e nos Estados Unidos (EUA). A infecção crônica causada pelo *Morbillivirus* pode ser responsável pela recombinação e heterogeneidade viral. Além disso, a diversidade viral está relacionada à existência de diferentes ancestrais virais envolvidos na origem do MVFE. Na Europa, o MVFE foi detectado em gatos com DRC. Estudos mostram que os gatos parecem hospedar uma população heterogênea de novos paramixovírus que estão relacionados com a DRC nesses animais (MARCACCI et al., 2016).

No VCC a proteína H é a mais variável no gênero do *Morbillivirus*, o que explica um amplo espectro de hospedeiros. A infecção pode levar à formação de células multinucleadas, os sincícios. A formação de sincícios é determinada pela proteína H do VCC. O receptor celular para a proteína H em células linfáticas hospedeiras é a molécula SLAM (molécula de ativação de linfócitos de sinalização) que se liga ao *Morbillivirus*. O SLAM é expresso em humanos por células T de memória, células B e induzida por uma gama de células imunes, após a ativação. A especificidade da proteína H do VCC e a interação proteína-receptor SLAM representam um potencial disseminador da gama de hospedeiros do *Morbillivirus* (NIKOLIN et al., 2012).

Em humanos, o vírus do sarampo é um tipo de *Morbillivirus*. O vírus do sarampo e o VCC usam dois receptores celulares, o CD150 expresso em subconjuntos de células dos sistemas imunes e a nectina-4 expressa em células epiteliais. O vírus do sarampo infecta células imunes que expressam CD150, e estas células migram os nódulos linfáticos de drenagem (SAKAGUCHI et al., 2015). O gênero inclui o vírus Rinderpest (RPV) já erradicado pela vacinação, peste dos ruminantes e vírus da cinomose em cães. Há evidências de *Morbillivirus* em animais marinhos, como os cetáceos, sendo esse vírus, denominado de *Phocid distemper virus-1* (PDV-1) e em felinos recentemente observou-se o *Morbillivirus*, em gatos domésticos, espécies de morcegos e roedores (PFEFFERMANN et al., 2018). Os *Morbillivirus* também foram encontrados em morcegos, nos exames de RT-PCR do soro sanguíneo, em taxa de incidência entre 3,3 e 3,1% em um total de 86 espécies de morcegos, com 4.954 indivíduos do Brasil, países de África e da Europa (DREXLER et al., 2012).

Os *Morbillivirus* são responsáveis por epidemias que dizimaram muitas populações, ao longo de séculos, essas doenças possuem características semelhantes entre as espécies, com sinais cuja gravidade varia de manifestações subclínicas até febre, sinais respiratórios, gastrointestinais,

dermatite e imunossupressão, facilitando infecções bacterianas imunomediadas, danos cerebrais, a medula espinhal e degeneração cerebral crônica, podendo levar o paciente a óbito (UHL et al., 2019).

Estima-se que os cães por serem reservatórios, podem representar uma fonte de infecção do vírus da cinomose para os animais não domesticados. Essa transmissão pode representar ameaça para populações de espécies selvagens (COSTA et al., 2019).

Os estudos epidemiológicos do vírus da cinomose, aliado a vigilância epidemiológica constante, medidas de profilaxia como a vacinação, se mostram necessárias para conter a disseminação da doença de cães para outras espécies. Após a raiva, a cinomose é considerada a doença mais relevante, devido a sua gravidade (COSTA et al., 2019).

Os *Morbillivirus* causam doenças com morbidade e mortalidade muito altas em populações humanas e animais. Surto de sarampo e peste bovina ocorreram em um mesmo período na Europa, Ásia e África entre os séculos XVII a XIX, durante esses séculos, o sarampo foi endêmico na Europa. O primeiro registro de cinomose ocorreu no Equador e no Peru em 1735. Podendo-se perceber que a ocorrência de doenças provocadas pelo *Morbillivirus* em diferentes espécies como humanos, bovinos e caninos ocorreram concomitantemente em diversos continentes, mostrando que o vírus da cinomose é tem caráter pandêmico (UHL et al., 2019).

A tabela 1 mostra que uma grave epidemia de sarampo ocorreu em um momento em que a cinomose se estabeleceu na América do Sul e na Europa, assim como a peste bovina que se tornou endêmica em vários continentes. Os registros históricos de surtos de cães com cinomose em um cenário endêmico de sarampo e peste bovina apontam para uma compreensão ampla a respeito de patógenos multihospedeiros, que ameaçam continuamente às populações humanas e animais (UHL et al., 2019).

A figura 1 descreve os momentos históricos em que ocorreram surtos e endemias de doenças causadas pelo *Morbillivirus*, sugerindo que este patógeno se originou de um ancestral comum e foi transmitido a várias espécies. Possivelmente houve uma adaptação do *Morbillivirus* aos humanos após o primeiro surto em animais. O desenvolvimento de resistência em pessoas diminuiu as taxas de morbidade e mortalidade. Ao se registrar a ocorrência de cães com cinomose, em 1809 percebeu-se semelhanças com a transmissão do sarampo e a susceptibilidade maior em filhotes. (NAMBULLI et al., 2016).

Tabela 1: A epidemia generalizada de sarampo nas Américas precedeu as primeiras epizootias de cinomose entre os séculos XVI a XVII

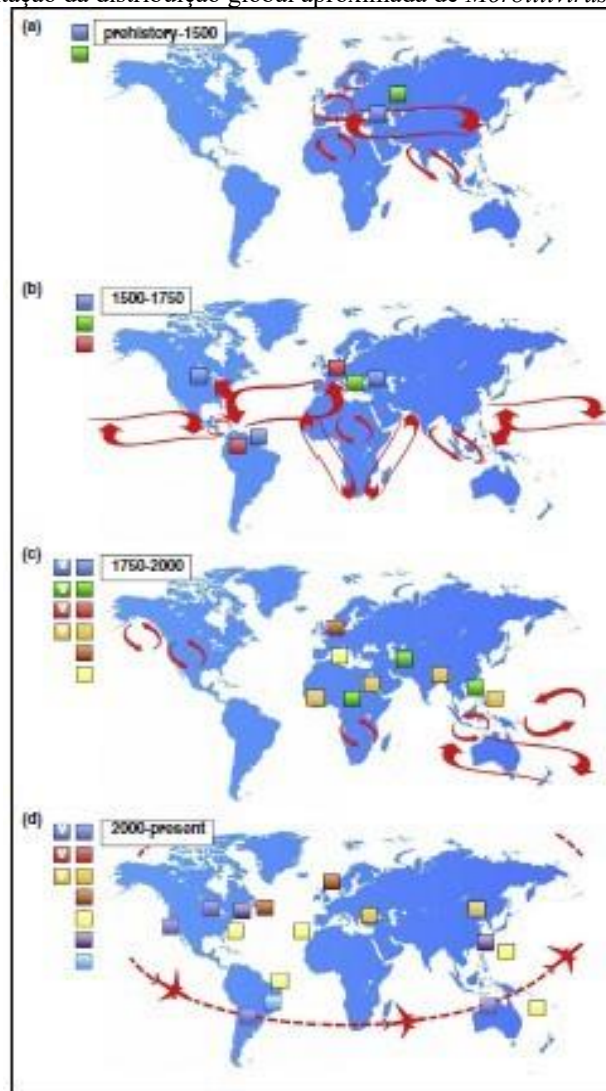
Doença	Local	Países	Séc. XVI	Séc. XVII	Séc. XVIII	Séc. XIX
Cinomose	América	Quito, Equador, Sul	NRF	NRF	1748, 1759	NFR
	Europa	Inglaterra	NRF	NRF		



		França	NRF	NRF	1761-64, 1782-84, 1799	1808
		Alemanha	NRF	NRF	NRF	1834
		Irlanda	NRF	NRF	1761-64	NRF
		Itália	NRF	NRF	1799	NRF
		Rússia	NRF	NRF	1771	1820
		Espanha	NRF	NRF	1761	NRF
Sarampo	Américas	Caribe, Guatemala	1517, 1519-1523, 1529	NRF	NRF	NRF
		Argentina	1628, 1634-35, 1645	NRF	NRF	NRF
		Equador	1558, 1585-1591, 1597	1611,1612, 1618, 1628, 1634- 35,1645	Endemia a partir de 1785	Endêmica
		América Central	1531-34,1559-63,1576- 80	1604, 1613-17	Endêmica	Endêmica
		Peru	1531-33, 1557-62, 1585-91	1611-1614, 1618, 1628,1634- 35, 1645	Endêmica	Endêmica
		Estados Unidos	1533-1533,1592-96	1635, 1657, 1687	1713-1715, 1727,1729, 1739- 40,1747,1759, 1772, 1788	1802, 1820, 1837, 1848, 1861-65, 1878- 1879, 1883-1884
	Europa	Canadá	NRF	1635, 1687	NRF	1819, 1844, 1846, 1865
		União Européia	Endêmica	Endemia em 1629- 1700, 1665,1675	Endemia 1700, 1800, 1740, 1762, 1751, 1781 1783	Endemia 1808, 1811-1812, 1839, 1846-49, 1882
Peste Bovina	América	Toda a região				
	África	Toda a região	NRF	NRF	1726-65	1887-97
	Europa	União Européia	1514, 1559, 1598	1609, 1616, 1618, 1625,1665, 1673-74, 1682-83	1709-22,1726- 65, 1769-1800	1887-97, 1800-1816, 1825-37, 1844-1863- 67, 1877

Fonte: Modificado de UHL et al., 2019.

Figura 1: Representação da distribuição global aproximada de *Morbillivirus* ao longo da história.



- (a) *Morbillivirus* (azul) e *Rinderpest morbillivirus* (verde) são os mais antigos *Morbillivirus* que se espalharam ao longo de antigas rotas comerciais (setas vermelhas).
- (b) A Importação de *Morbillivirus* para o Novo Mundo e o vírus da cinomose canina (vermelho) para o Velho Mundo durante a Era da Exploração.
- (c) Propagação de *Rinderpest morbillivirus* para a África e Ásia devido ao movimento transfronteiriço de gado e estabelecimento do primeiro *Morbillivirus* distribuído globalmente. Descoberta da peste de ruminantes (laranja claro), peste bovina (laranja escuro) e *Morbillivirus* em cetáceos como as focas, respectivamente. O desenvolvimento de vacinas atenuadas contra o *Morbillivirus* em diferentes espécies trouxe um maior controle da doença em diversas partes do mundo.
- (d) A descoberta do *Morbillivirus felino* (roxo), um novo membro proposto do gênero na Ásia e nos Estados Unidos.

Determinação da sequência do *Morbillivirus de morcego* (azul claro com linha tracejada) a partir de material clínico obtido no Brasil. O *Morbillivirus* expande o seu alcance geográfico na Ásia e África e é isolado na Turquia e na China. O ressurgimento de *Morbillivirus* (azul com linha vermelha) em regiões do mundo onde eram endêmicas.

A detecção de *Morbillivirus* em cetáceos (amarelo) ocorreu em uma faixa mais ampla de mamíferos marinhos amplamente distribuídos. Após ocorrer a erradicação do *Rinderpest morbillivirus*, o uso da vacina em bovinos foi suspenso. O *Morbillivirus* permanece globalmente distribuído (NAMBULLI et al., 2016).

### 3.2 ETIOPATOGENIA

O *Morbilivírus canino* da família *Paramyxoviridae*, causa doença sistêmica grave e altamente contagiosa, que atinge carnívoros domésticos e selvagens (SATO et al., 2012, LOOTS et al., 2017). As doenças infecciosas em geral são o resultado evolutivo de complexa interação entre agentes infecciosos e seus hospedeiros, como adaptação dos agentes às células hospedeiras, tropismo específico, neuroinvasividade, resposta imune ao vírus, tropismo específico, entre outros fatores (VANDEVELDE & ZURBRIGGEN, 2005).

O genoma do VCC tem 15.690 nucleotídeos de comprimento e contém seis genes. Destes, dois são não estruturais e seis proteínas estruturais, que são codificadas por RNAs mensageiros (PLATTET et al., 2007). Os *Morbilivírus* estão envoltos em envelope lipoprotéico que possuem genoma de RNA em sentido negativo não segmentado que codifica uma única proteína de matriz associada ao envelope.

O envelope consiste na nucleoproteína N e proteína M que está localizada na superfície interna do envelope, exibindo duas glicoproteínas de superfície: a proteína de fixação (H) e a proteína de fusão (F). O receptor celular para a proteína H “in vivo” não foi determinado. Os *Morbilivírus* possuem, ainda, duas proteínas associadas ao RNA polimérico (complexo polimerase), que são as fosfoproteína P e proteína grande L, e uma proteína do nucleocapsídeo (N) que encapsula o RNA viral (VANDEVELDE & ZURBRIGGEN, 2005; SATO et al., 2012; LOOTS et al., 2017).

A proteína de fusão (F) é uma glicoproteína clássica do tipo I, composta por 662 aminoácidos essenciais para a penetração e disseminação viral no hospedeiro. A tradução da proteína F começa no primeiro códon de início, o AUG1, ou no segundo códon, AUG61, gerando os pré-F0 AUG1 e pré-F0 AUG61, que são translocados para o retículo endoplasmático e clivados entre os aminoácidos 135 e 136 por uma peptidase de sinal celular, produzindo assim um peptídeo de 75 ou 135 aminoácidos, dependendo do códon da tradução (VANDEVELDE & ZURBRIGGEN, 2005; SATO et al., 2012; LOOTS et al., 2017).

Para ocorrer a fusão de membrana, a proteína F sofre uma cascata de alterações, a proteína F representa para a membrana plasmática uma estrutura potencialmente ativa de fusão dependente do receptor e da hemaglutinina (H), a proteína F passa por alterações conformacionais, que finalmente levam à fusão da membrana (PLATTET et al., 2017).

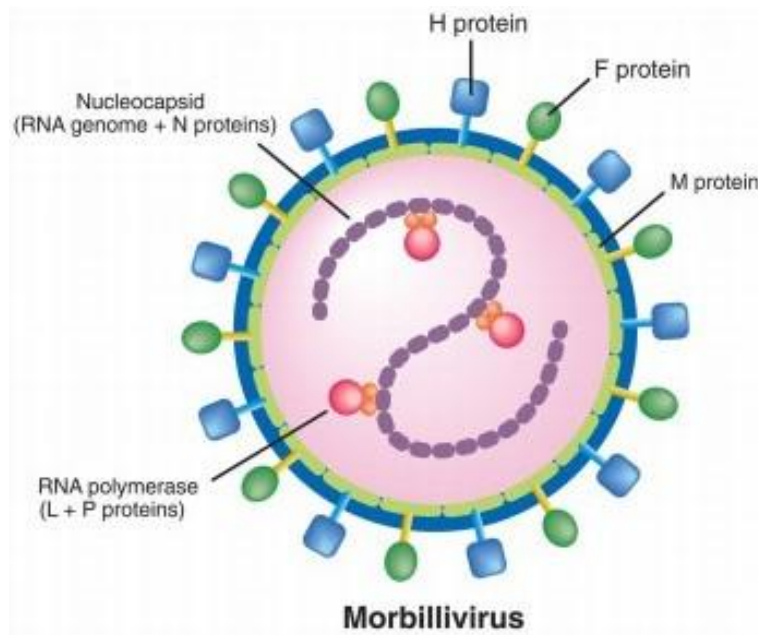
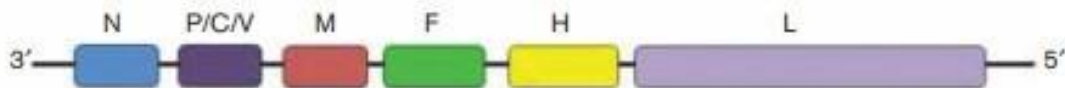


Figura 2



- A figura mostra a partícula viral com o envelope de lipoproteína, contendo o complexo de ribonucleoproteína que consiste no nucleocapsídeo. No envelope, existem as proteínas M, a proteína de fusão F e a hemaglutinina (H). O RNA polimerase viral contém as proteínas L e P (Adaptado de SATO et al. 2012 e LOOTS et al., 2017).
- As duas glicoproteínas, a proteína hemaglutinina (H) (amarela) e a proteína de fusão (F) (verde) juntamente com a grande proteína L (roxo) constituem o complexo ribonucleoproteico (RNP) (Adaptado de SATO et al. 2012 e LOOTS et al., 2017).

### 3.3 SLAM: O RECEPTOR DO *MORBILLIVIRUS* E OS MECANISMOS DE ENTRADA DO VÍRUS NA CÉLULA DO HOSPEDEIRO

O SLAM (Molécula de ativação de linfócitos de membrana) atua como receptor celular para o *Morbillivirus* (FUKUHARA et al., 2019). O SLAM é um membro do subconjunto da superfamília das imunoglobulinas e possui dois domínios extracelulares (loop V e loop C2) juntamente com uma região transmembranar e uma cauda citoplasmática. A interação entre a proteína H do *Morbillivirus* e o domínio V da molécula do SLAM nas células-alvo é responsável pela infecção por *Morbillivirus* (YADAV et al., 2019).

Os *Morbillivirus* usam principalmente três tipos de receptores, que desempenham uma função na especificidade do hospedeiro e no tropismo dos vírus nos tecidos. A molécula de ativação de linfócitos de sinalização, o SLAM, é o principal receptor celular para vírus em humanos, bovinos e

cães, identificado pela primeira vez em humanos como receptor de ativação de células T, B e células B induzidas após a ativação (YADAV et al., 2019).

O SLAM humano é expresso seletivamente em tecidos linfóides, por isso o SLAM humano apresenta tropismo tecidual. Os cães e os bovinos possuem uma molécula de SLAM homóloga ao SLAM humano que atua como receptor celular para o VCC e RPV, respectivamente (TATSUO & YANAGI, 2002).

Os mecanismos de entrada do *Morbillivirus* nas células hospedeiras são importantes para determinar a sua característica de multi-hospedeiro e o tropismo de tecido. Os *Morbillivirus* têm duas glicoproteínas, a hemaglutinina (H) e a proteína de fusão (F) na superfície viral. Durante a invasão do vírus, a proteína H se liga ao receptor de entrada do hospedeiro, o SLAM, que também é conhecido como CD150. O SLAM é uma proteína específica de células imunes, expressa na superfície de tímócitos, linfócitos ativados, células dendríticas maduras e macrófagos (FUKUHARA et al., 2019).

O receptor SLAM é considerado um determinante de imunossupressão e induz mudanças conformacionais na proteína F, ocorrendo a fusão do vírus à membrana plasmática das células imunes do hospedeiro. Durante a fusão, alguns aminoácidos da proteína H são importantes para favorecer a ligação a nectina-4 que é expressa na superfície celular, sendo responsável pela suscetibilidade da infecção pelo *Morbillivirus* (MESSLING et al., 2005; FUKUHARA et al., 2019).

Figura 3: A cepa 5804PeH do VCC do tipo selvagem infecta células que expressam nectina-4 em humanos e em cães. Os membros dos grupos de VCC e vírus do sarampo compartilham tropismo e doenças comuns. O estudo sugere que a abundância de nectina-4 por ser um receptor de VCC, na superfície celular está relacionada à sua susceptibilidade à infecção pelo VCC. As imagens de fluorescência foram capturadas quatro dias após a infecção e sobrepostas com fases contrastantes; a nectina-4 na linha celular correspondente sombreado com IgG; anticorpo nectina-4, nectina-4-vermelho (NOYCE et al., 2013).

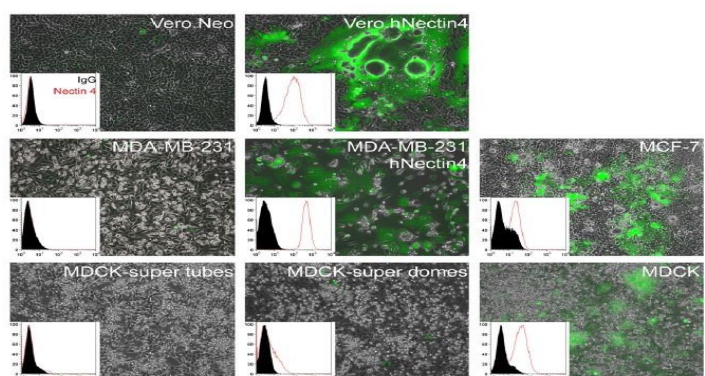
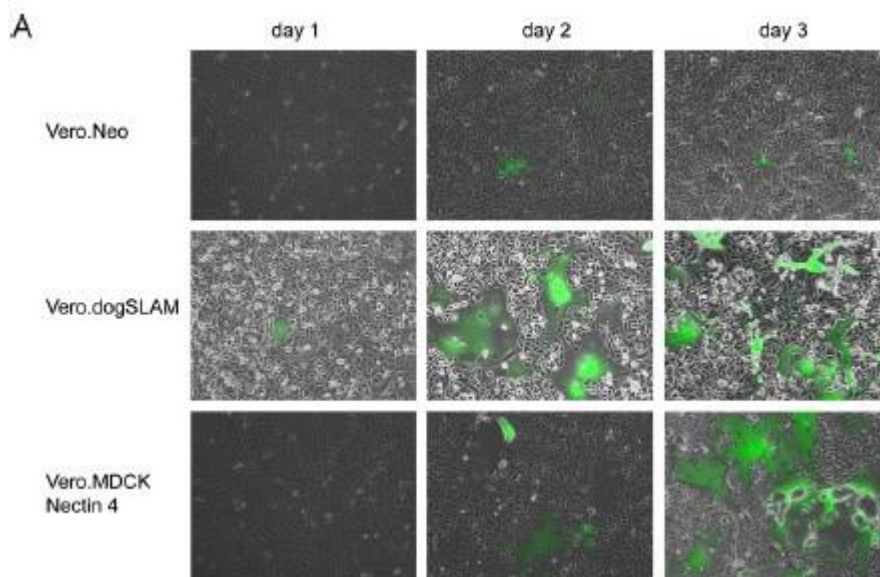


Figura 4: O CDV5804PeH de tipo selvagem infecta eficientemente células Vero que expressam a nectina-4 do cão. As células Vero caninas expressam o SLAM. As nectinas-4 das MDCK (células renais caninas) que expressam nectina-4 de cão e um plasmídeo no grupo controle, foram infectadas com a cepa de CDV5804PeH. Fase de contraste e fluorescência: As imagens foram capturadas e sobrepostas para visualizar a extensão da replicação do vírus, ocorrendo um aumento significativo no CDV5804PeH. (Adaptado de NOYCE et al., 2013).



Durante muitos anos acreditou-se que o VCC se reproduzia no epitélio respiratório antes de se disseminar, mas recentemente concluiu-se que o VCC infecta macrófagos e células dendríticas das vias aéreas usando o SLAM como um receptor celular. As células infectadas cruzam o epitélio respiratório e transportam a infecção para os órgãos linfóides, ocorrendo a replicação viral. A nectina-4 é uma imunoglobulina, conhecida como receptor de saída do hospedeiro, interage com alta afinidade com a proteína de fixação viral através do seu domínio distal de membrana, possibilitando a disseminação viral nas vias aéreas. (MÜHLEBACH et al., 2011).

Os *Morbillivirus* infectam as células que expressam CD46 e SLAM, mas também infectam outras células através do receptor celular, nectina-4. As células que expressam a nectina-4 são as células epiteliais, células da traquéia, brônquios, pulmões, cavidade oral, faringe, esôfago, intestinos, fígado e bexiga urinária. A nectina é uma família de moléculas de adesão, porém apenas a nectina-4 é um receptor epitelial para o *Morbillivirus* (YADAV et al., 2019).

A nectina-4 apresenta glicoproteína transmembrana em sua estrutura com três ectodomínios semelhantes, uma região transmembrana e uma cauda citoplasmática. É expresso basolateralmente nas células epiteliais nas proximidades de linfócitos infectados e células dendríticas e atua como receptor viral através de um mecanismo semelhante à interação entre domínio V do SLAM com a proteína H do *Morbillivirus* (YADAV et al., 2019).

O SLAM é um receptor eficiente para o VCC selvagem em culturas de tecidos caninos. Em análises imunocitoquímicas, o SLAM se expressa de forma limitada no SNC em comparação com tecidos linfóides, mostrando que provavelmente existem outros receptores virais (VANDEVELDE & ZURBRIGGEN, 2005). A transmissão do *Morbillivirus* se dá através de aerossóis para o trato

respiratório, e a primeira replicação ocorre nos tecidos linfóides, causando grave imunossupressão de longa duração (VANDEVELDE & ZURBRIGGEN, 2005; COSTA et al., 2019). O receptor SLAM no sistema imunológico se correlaciona com a imunossupressão associada à infecção citolítica mediada pelo *Morbillivirus* no tecido linfóide. Outros receptores são responsáveis pela entrada do VCC na nectina-4, pois o receptor da célula epitelial contribui para o multitropismo do *Morbillivirus*. O receptor SLAM se liga a proteína H do vírus da cinomose em regiões específicas, que compreendem 500 a 550 aminoácidos (COSTA et al., 2019).

Após seis dias de infecção, todos os tecidos linfáticos são acometidos e a viremia é desenvolvida (KIM et al., 2001). O período de incubação é de aproximadamente 1 a 4 semanas, dependendo do estado imunológico dos cães afetados (AWAD, 2019). Os cães sem anticorpos contra o vírus da cinomose morrem em aproximadamente três semanas após a infecção (KIM et al., 2001).

No início da infecção, o vírus da cinomose invade os macrófagos, trato respiratório e posteriormente, acomete outros órgãos como o trato gastro-intestinal, órgãos linfóides, bexiga urinária e o sistema nervoso central. As manifestações podem ser subclínicas a letais, sendo que os principais sinais clínicos são febre, alterações respiratórias, gastrointestinais e dermatológicas (ATHANASIOU et al., 2017).

O esgotamento de linfócitos, principalmente as células TCD4, em decorrência do apoptose de células linfóides, na fase inicial, causa imunossupressão persistente, podendo ocorrer infecções bacterianas secundárias. (BEINEKE et al 2009).

Durante a fase aguda da infecção, as células T são mais afetadas do que as células B, enquanto as células CD8 + são menos afetadas e se recuperam mais rápido em comparação com os linfócitos CD4. Após 10 dias da infecção, o VCC se replica por tecidos epiteliais, causando comprometimento multisistêmico no trato respiratório, trato gastro-intestinal e alterações dermatológicas (BEINEKE et al 2009; VANDEVELDE & ZURBRIGGEN, 2005).

Ao se dirigir para o SNC, o VCC invade o encéfalo através de células mononucleares infectadas, circulando pelo líquido cefalorraquidiano (LCR) e fundindo-se com o revestimento ependimal dos ventrículos, causando lesões periventriculares e subpiais. Ao afetar o SNC, determina a síndrome neurológica com lesões desmielinizantes, que podem ocorrer em até 3 semanas do início da infecção. Os sinais neurológicos podem ocorrer na ausência de sinais sistêmicos (VANDEVELDE & ZURBRIGGEN, 2005).

O vírus pode causar danos ao cérebro, como a leucoencefalomielite desmielinizante, e à medula espinhal, que induzem à manifestações neurológicas crônicas imunomediadas, havendo níveis crescentes de moléculas de MHC classe II em decorrência da permanência do vírus no tecido nervoso (BEINEKE et al 2009; KLEMENS et al., 2019; RENDON-MARIN et al. 2019). A desmielinização ocorre principalmente em astrócitos, ocorrendo a hipertrofia destas células, gliose isomórfica,



astrócitos reativos (gemistócitos) e, ocasionalmente, a formação de astrocítico sincicial (KLEMENS et al., 2018).





## REFERÊNCIAS

ADAMS, J. M. et al. Old dog encephalitis and demyelinating diseases in man. *Vet Pathol*, v. 12, p. 220–226, 1975.

AMUDE, A. M.; ALFIERI, A. A.; ALFIERI, A. F. Antemortem diagnosis of VCC infection by RT-PCR in distemper dogs with neurological deficits without the typical clinical presentation. *Vet Res Commun.*, v. 30, n. 6, p. 679–687, ago. 2007.

ANDERSON, D. E. et al. Elements in the canine distemper virus M 3' UTR contribute to control of replication efficiency and virulence. *PLoS One*, v. 7, n. 2, e31561, 2012.

BOARI, A. et al. Genome characterization of feline morbillivirus from Italy. *Journal of Virological Methods*, v. 234, p. 160–163, 2016.

APPEL, M. J. et al. Canine distemper virus epizootic in lions, tigers, and leopards in North America. *J. Vet. Diagn. Invest.*, v. 6, p. 277–288, 1994.

AROCH, I. et al. Neospora caninum and Ehrlichia canis co-infection in a dog with meningoencephalitis. *Vet Clin Pathol.*, v. 47, n. 2, p. 289–293, jun. 2018.

ATHANASIOU, L. V. et al. Evaluation of a Direct Immunofluorescent Assay and/or Conjunctival Cytology for Detection of Canine Distemper Virus Antigen. *Viral Immunol.*, v. 31, p. 272–275, 2018.

AWAD, R. Rapid Approaches for Diagnosis of Canine Distemper Virus in Live and Dead Dogs in Egypt. *Egyptian Journal of Veterinary Sciences*, v. 50, n. 1, p. 47–56, 2019.

AXTHELM, M. K.; KRAKOWKA, S. Experimental Old Dog Encephalitis (ODE) in a Gnotobiotic Dog. *Veterinary Pathology*, v. 35, n. 6, p. 527–534, 1998.

BATISTA, H. B. C. R.; FRANCO, A. C.; ROEHE, P. M. Raiva: uma breve revisão. *Acta Scient. Vet.*, v. 35, n. 2, p. 125–144, 2007.

BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. Neurociências: Desvendando o Sistema Nervoso. Porto Alegre: Artmed, 4. ed., p. 26–38, 2017.

BEINEKE, A. et al. Pathogenesis and immunopathology of systemic and nervous canine distemper. *Vet Immunol Immunopathol*, v. 127, n. 1-2, p. 1–18, 2009.

BEINEKE, A.; BAUMGÄRTNER, W.; WOHLSEIN, P. Cross-species transmission of canine distemper virus-an update. *One Health*, v. 1, p. 49–59, set. 2015.

BILLINIS, C. et al. Phylogenetic analysis of canine distemper viruses from red foxes, Greece. *Vet Rec.*, v. 173, n. 8, p. 194, ago. 2013.

BRASIL, Ministério da Saúde. Manual de diagnóstico laboratorial da raiva. Brasília, DF, 2008. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_diagnostico\\_laboratorial\\_raiva.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_diagnostico_laboratorial_raiva.pdf). Acesso em: 7 jun. 2021.

CARDY, T. J. A.; CORNELIS, I. Clinical presentation and magnetic resonance imaging findings in 11 dogs with eosinophilic meningoencephalitis of unknown aetiology. *J Small Anim Pract.*, v. 59, n. 7, p. 422–431, jul. 2018.



- CARVALHO, O. V. et al. Immunopathogenic and neurological mechanisms of canine distemper virus. *Adv Virol.*, 163860, 2012.
- CATALA, M.; KUBIS, N. Gross anatomy and development of the peripheral nervous system. *Handb Clin Neurol.*, v. 115, p. 29–41, 2013.
- COSTA, V. G. D. et al. Molecular and serological surveys of canine distemper virus: A meta-analysis of cross-sectional studies. *PLoS One*, v. 14, n. 5, e0217594, 2019.
- CZEIBERT, K. et al. Digital Endocasting in Comparative Canine Brain Morphology. *Frontiers in Veterinary Science*, v. 7, p. 565315, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.565315>. Acesso em: 20 fev. 2021.
- DATTA, R. et al. A digital atlas of the dog brain. *PLoS One*, v. 7, n. 12, e52140, 2012.
- DE NARDO, T. F. S. et al. Contribution of astrocytes and macrophage migration inhibitory factor to immune-mediated canine encephalitis caused by the distemper virus. *Vet Immunol Immunopathol.*, v. 221, 110010, 2020.
- DREXLER, J. F. et al. Bats host major mammalian paramyxoviruses. *Nat Commun.*, v. 3, p. 796, 2012.
- DYCE, R. M.; SACK, W. O.; WENSING, C. J. G. *Tratado de Anatomia Veterinária*. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. p. 534–800.
- FREDERICK, M. C.; CAMERON, M. H. Tumefactive Demyelinating Lesions in Multiple Sclerosis and Associated Disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep.*, v. 16, n. 3, p. 26, mar. 2016.
- FUKUHARA, H.; ITO, Y.; SAKO, M.; KAJIKAWA, M.; YOSHIDA, K.; SEKI, F.; MWABA, M. H.; HASHIGUCHI, T.; HIGASHIBATA, M. A.; OSE, T.; KUROKI, K.; TAKEDA, M.; MAENAKA, K. Specificity of Morbillivirus Hemagglutinins to Recognize SLAM of Different Species. *Viruses*, v. 11, n. 8, p. 761, 2019.
- GALÁN, A.; GAMITO, A.; CARLETTI, B. E.; GUISSADO, A.; DE LAS MULAS, J. M.; PÉREZ, J.; MARTÍN, E. M. Uncommon acute neurologic presentation of canine distemper in 4 adult dogs. *Canadian Veterinary Journal*, v. 55, n. 4, p. 373-378, 2014.
- GIBBONS, C. H. Basics of autonomic nervous system function. In: *HANDBOOK OF CLINICAL NEUROLOGY*. v. 160, p. 407-418, 2019.
- GRIOT, C.; VANDEVELDE, M.; SCHOBESBERGER, M.; ZURBRIGGEN, A. Canine distemper, a re-emerging morbillivirus with complex neuropathogenic mechanisms. *Animal Health Research Reviews*, v. 4, n. 1, p. 1-10, 2003.
- GREEN, L.; LAURIE, D. V. M.; COOK, D. V. M.; MARTINEZ, M. D. V. M.; GREEN, E., D. V. M., DACVR. Distemper Encephalomyelitis Presenting with Lower Motor Neuron Signs in a Young Dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 56, n. 2, p. 127-132, 2020.
- GUERRERO, B. L.; SICOTTE, N. L. MICROGLIA IN MULTIPLE SCLEROSIS: Friend or Foe? *Frontiers in Immunology*, v. 11, p. 374, 2020.
- HEADLEY, S. A.; AMUDE, A. M.; ALFIERI, A. F.; BRACARENSE, A. P. F. R. L.; ALFIERI, A. A.; SUMMERS, B. A. Detecção molecular do vírus da cinomose canina e a caracterização imuno-

histoquímica das lesões neurológicas na encefalite canina idosa de ocorrência natural. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, v. 21, n. 5, p. 588-597, 2009.

HEPPNER, F. L.; RANSOHOFF, R. M.; BECHER, B. Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 6, p. 358-372, 2015.

HORNSEY, S. J.; PHILIBERT, H.; GODSON, D. L.; SNEAD, E. C. R. Canine adenovirus type 1 causing neurological signs in a 5-week-old puppy. *BMC Veterinary Research*, 2019.

JORTNER, B. S. Preparation and analysis of the peripheral nervous system. *Toxicologic Pathology*, v. 39, n. 1, p. 66-72, 2011.

KIM, Y. H.; CHO, K. W.; YOUN, H. Y.; YOO, H. S.; HAN, H. R. Detection of canine distemper virus (VCC) through one step RT-PCR combined with nested PCR. *Journal of Veterinary Science*, v. 1, p. 59-63, 2001.

KLEIN, R. S.; GARBER, C.; FUNK, K. E.; SALIMI, H.; SOUNG, A.; KANMOGNE, M.; MANIVASAGAM, S.; AGNER, S.; CAIN, M. Neuroinflammation During RNA Viral Infections. *Annual Review of Immunology*, v. 37, p. 73-95, 2019.

KLEMENS, J.; CIURKIEWICZ, M.; CHLUDZINSKI, E.; ISERINGHAUSEN, M.; KLOTZ, D.; PFANKUCHE, V. M.; ULRICH, R.; HERDER, V.; PUFF, C.; BAUMGÄRTNER, W.; BEINEKE, A. Neurotoxic potential of reactive astrocytes in canine distemper demyelinating leukoencephalitis. *Scientific Reports*, v. 9, n. 1, e.11689, 2019.

LASSMANN, H. Multiple Sclerosis Pathology. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, v. 8, n. 3, a028936, 2018.

LEMOS, Karen Regina et al. Astrocytic and microglial response and histopathological changes in the brain of horses with experimental chronic *Trypanosoma evansi* infection. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 50, n. 4, p. 243-249, Aug. 2008. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-46652008000400011&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652008000400011&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 08 abr. 2021.

LEMPP, C.; SPITZBARTH, I.; PUFF, C.; CANA, A.; KEGLER, K.; TECHANGAMSUWAN, S.; BAUMGÄRTNER, W.; SEEHUSEN, F. New aspects of the pathogenesis of canine distemper leukoencephalitis. *Viruses*, v. 6, n. 7, p. 2571-2601, 2014.

LIDDELOW, S. A.; GUTTENPLAN, K. A.; CLARKE, L. E.; BENNETT, F. C.; BOHLEN, C. J.; SCHIRMER, L.; BENNETT, M. L.; MÜNCH, A. E.; CHUNG, W. S.; PETERSON, T. C.; WILTON, D. K.; FROUIN, A.; NAPIER, B. A.; PANICKER, N.; KUMAR, M.; BUCKWALTER, M. S.; ROWITCH, D. H.; DAWSON, V. L.; DAWSON, T. M.; STEVENS, B.; BARRES, B. A. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature*, v. 541, e. 7638, p. 481-487, 2017.

LIU, P. C.; CHEN, C. A.; CHEN, C. M.; YEN, C. H.; LEE, M. H.; CHUANG, C. K.; TU, C. F.; SU, B. L. Application of xenogeneic anti-canine distemper virus antibodies in treatment of canine distemper puppies. *Journal of Small Animal Practice*, v. 57, n. 11, p. 626-630, 2016.

LOOTS, A. K.; MITCHELL, E.; DALTON, D. L.; KOTZÉ, A.; VENTER, E. H. Advances in canine distemper virus pathogenesis research: a wildlife perspective. *Journal of General Virology*, v. 98, e. 3, p. 311-321, 2017.

LUO, L.; CALLAWAY, E. M.; SVOBODA, K. Genetic dissection of neural circuits: a decade of progress. *Neuron*, v. 98, n. 2, p. 256-281, 2018.

MANGIA, S. H.; MORAES, L. F.; TAKAHIRA, R. K. 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.

MARCACCI, M.; DE LUCA, E.; ZACCARIA, G.; DI TOMMASO, M.; MANGONE, I.; ASTE, G.; SAVINI, G.; BOARI, A.; LORUSSO, A. Genome characterization of feline morbillivirus from Italy. *Journal of Virological Methods*, v. 234, p. 160-163, 2016.

MARTINS, B. C. et al. Características epizootológicas da infecção natural pelo vírus da cinomose canina em Belo Horizonte. *Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 72, n. 3, p. 778-786, 2020.

MASTORAKOS, P.; MCGAVERN, D. The anatomy and immunology of vasculature in the central nervous system. *Science Immunology*, v. 4, n. 37, eaav0492, 2019.

MARCACCI, M.; DE LUCA, E.; ZACCARIA, G.; DI TOMMASO, M.; MANGONE, I.; ASTE, G.; SAVINI, G.; MÜHLEBACH, M. D.; MATEO, M.; SINN, P. L.; PRÜFER, S.; UHLIG, K. M.; LEONARD, V. H.; NAVARATNARAJAH, C. K.; FRENZKE, M.; WONG, X. X.; SAWATSKY, B.; RAMACHANDRAN, S.; MCCRAY, P. B. JR.; CICHUTEK, K.; VON MESSLING, V.; LOPEZ, M.; CATTANEO, R. Adherens junction protein nectin-4 is the epithelial receptor for measles virus. *Nature*, v. 480, n. 7378, p. 530-533, 2011.

NEVERS, Q.; ALBERTINI, A. A.; LAGAUDRIÈRE-GESBERT, C.; GAUDIN, Y. Negri bodies and other virus membrane-less replication compartments. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*, v. 1867, n. 12, p. 118831, 2020.

NIKOLIN, V. M.; OSTERRIEDER, K.; VON MESSLING, V.; HOFER, H.; ANDERSON, D.; DUBOVI, E.; BRUNNER, E.; EAST, M. L. Antagonistic pleiotropy and fitness trade-offs reveal specialist and generalist traits in strains of canine distemper virus. *PLOS One*, v. 7, n. 12, e50955, 2012.

NOYCE, R. S.; DELPEUT, S.; RICHARDSON, C. D. Dog nectin-4 is an epithelial cell receptor for canine distemper virus that facilitates virus entry and syncytia formation. *Virology*, v. 436, n. 1, p. 210-220, 2013.

ORLANDO, E. A.; IMBSCHWEILER, I.; GERHAUSER, I.; BAUMGÄRTNER, W.; WEWETZER, K. In vitro characterization and preferential infection by canine distemper virus of glial precursors with Schwann cell characteristics from adult canine brain. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, v. 34, n. 6, p. 621-637, 2008.

PARDO, I. D.; JOHNSON, G. C.; KLEIBOEKER, S. B. Phylogenetic characterization of canine distemper viruses detected in naturally infected dogs in North America. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 43, n. 10, p. 5009-5017, 2005.

PFEFFERMANN, K.; DÖRR, M.; ZIRKEL, F.; VON MESSLING, V. Morbillivirus pathogenesis and virus-host interactions. *Advances in Virus Research*, v. 100, p. 75-98, 2018.

PLATTET, P.; CHERPILLOD, P.; WIENER, D.; ZIPPERLE, L.; VANDEVELDE, M.; WITTEK, R.; ZURBRIGGEN, A. Signal peptide and helical bundle domains of virulent canine distemper virus fusion protein restrict fusogenicity. *Journal of Virology*, v. 81, n. 20, p. 11413-11425, 2007.

POTRATZ, M.; ZAECK, L. M.; WEIGEL, C.; KLEIN, A.; FREULING, C. M.; MÜLLER, T.; FINKE, S. Neuroglia infection by rabies virus after anterograde virus spread in peripheral neurons. *Acta Neuropathologica Communications*, v. 8, n. 1, p. 199, 2020.

RENDON-MARIN, S.; FONTOURA, B. R.; CANAL, C. W.; RUIZ-SAENZ, J. Tropism and molecular pathogenesis of canine distemper virus. *Virology Journal*, v. 16, n. 1, p. 30, 2019.

ROHOWSKY-KOCHAN, C.; DAVIDOW, A.; DOWLING, P.; COOK, S. D. Increased frequency of canine distemper virus-specific antibodies in multiple sclerosis. *Brain and Behavior*, v. 11, n. 1, e01920, 2020.

SABETA, C.; NGOEPE, E. C. Controlling dog rabies in Africa: successes, failures and prospects for the future. *Revista Científica e Técnica*, v. 37, n. 2, p. 439-449, 2018.

SAKAGUCHI, S.; KOIDE, R.; MIYAZAWA, T. In vitro host range of feline morbillivirus. *Journal of Veterinary Medical Science*, v. 77, n. 11, p. 1485-1487, 2015.

SATO, H.; YONEDA, M.; HONDA, T.; KAI, C. Morbillivirus receptors and tropism: multiple pathways for infection. *Frontiers in Microbiology*, v. 3, p. 75, 2012.

SEEHUSEN, F.; AL-AZREG, S. A.; RADDATZ, B. B.; HAIST, V.; PUFF, C.; SPITZBARTH, I.; ULRICH, R.; BAUMGÄRTNER, W. Accumulation of extracellular matrix in advanced lesions of canine distemper demyelinating encephalitis. *PLOS One*, v. 11, n. 7, e0159752, 2016.

SHAM, N.; SHARP, C. R.; ACCIARDO, A. S.; DREXLER, J. F.; DUPREX, W. P. Mapping the evolutionary trajectories of morbilliviruses: what, where and whither. *Current Opinion in Virology*, v. 16, p. 95-105, 2016.

SHUANGSHOTI, S.; THORNER, P. S.; TEERAPAKPINYO, C.; THEPA, N.; PHUKPATTARANONT, P.; INTARUT, N.; et al. Intracellular spread of rabies virus is reduced in the paralytic form of canine rabies compared to the furious form. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 10, n. 6, e0004748, 2016.

SILVA, M. C.; FIGHERA, R. A.; BRUM, J. S.; GRAÇA, D. L.; KOMMERS, G. D.; IRIGOYEN, L. F.; BARROS, C. S. L. Aspectos clinicopatológicos de 620 casos neurológicos de cinomose em cães. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 27, p. 215-220, 2007.

SILVA, M. C. et al. Aspectos clinicopatológicos de 620 casos neurológicos de cinomose em cães: Clinicopathological features in 620 neurological cases of canine distemper. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, Rio de Janeiro, v. 27, n. 5, p. 215-220, maio 2007. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-736X2007000500006&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-736X2007000500006&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 01 abr. 2021.

SINGH, R.; SINGH, K. P.; CHERIAN, S.; SAMINATHAN, M.; KAPOOR, S.; REDDY, G. B. M.; PANDA, S.; DHAMA, K. Rabies – epidemiology, pathogenesis, public health concerns and advances in diagnosis and control: a comprehensive review. *Veterinary Quarterly*, v. 37, n. 1, p. 212-251, 2017.

SONNE, L.; et al. Achados patológicos e imuno-histoquímicos em cães infectados naturalmente pelo vírus da cinomose canina. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 29, n. 2, 2009. Acesso em: 7 jun. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2009000200010>.



- SOUNG, A.; KLEIN, R. S. Viral encephalitis and neurologic diseases: focus on astrocytes. *Trends in Molecular Medicine*, v. 11, p. 950-962, 2018.
- SUNDARAMOORTHY, V.; GREEN, D.; LOCKE, K.; O'BRIEN, C. M.; DEARNLEY, M.; BINGHAM. Novel role of SARM1 mediated axonal degeneration in the pathogenesis of rabies. *PLOS Pathogens*, v. 16, n. 2, e1008343, 2020.
- STEIN, V. M.; BAUMGÄRTNER, W.; KREIENBROCK, L.; ZURBRIGGEN, A.; VANDELDELDE, M.; TIPOLD, A. Canine microglial cells: stereotypy in immunophenotype and specificity in function? *Veterinary Immunology and Immunopathology*, v. 113, n. 3-4, p. 277-287, 2006. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165242706001590>. Acesso em: 01 abr. 2021.
- SUMMERS, B. A.; APPEL, M. J. Aspects of canine distemper virus and measles virus encephalomyelitis. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, v. 20, n. 6, p. 525-534, 1994. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.1994.tb01006.x>. Acesso em: 01 abr. 2021.
- TATSUO, H.; YANAGI, Y. The morbillivirus receptor SLAM (CD150). *Microbiology and Immunology*, v. 46, n. 3, p. 135-142, 2002.
- TIPOLD, A. Diagnosis of inflammatory and infectious diseases of the central nervous system in dogs: a retrospective study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 9, n. 5, p. 304-314, 1995.
- TORRE-FUENTES, L.; MORENO-JIMÉNEZ, L.; PYTEL, V.; MATÍAS-GUIU, J. A.; GÓMEZ-PINEDO, U.; MATÍAS-GUIU, J. Experimental models of demyelination and remyelination. *Neurología (Engl Ed.)*, v. 35, n. 1, p. 32-39, jan.-fev. 2020.
- UHL, E. W.; KELDERHOUSE, C.; BUIKSTRA, J.; BLICK, J. P.; BOLON, B.; HOGAN, R. J. New world origin of canine distemper: interdisciplinary insights. *International Journal of Paleopathology*, v. 24, p. 266-278, 2019.
- ULRICH, R.; PUFF, C.; WEWETZER, K.; KALKUHL, A.; DESCHL, U.; BAUMGÄRTNER, W. Transcriptional changes in canine distemper virus-induced demyelinating leukoencephalitis favor a biphasic mode of demyelination. *PLOS One*, v. 9, n. 4, e95917, 2014.
- VANDELDELDE, M.; FANKHAUSER, R.; KRISTENSEN, F.; KRISTENSEN, B. Immunoglobulins in demyelinating lesions in canine distemper encephalitis: An immunohistological study. *Acta Neuropathologica*, v. 54, n. 1, p. 31-41, 1981.
- VANDELDELDE, M.; ZURBRIGGEN, A. A neurobiologia da infecção pelo vírus da cinomose canina. *Veterinary Microbiology*, v. 44, n. 2-4, p. 271-280, 1995.
- VANDELDELDE, M.; ZURBRIGGEN, A. Demyelination in canine distemper virus infection: a review. *Acta Neuropathologica*, v. 109, n. 1, p. 56-68, jan. 2005.
- VON MESSLING, V.; OEZGUEN, N.; ZHENG, Q.; VONGPUNSAWAD, S.; BRAUN, W.; CATTANEO, R. Nearby clusters of hemagglutinin residues sustain SLAM-dependent canine distemper virus entry in peripheral blood mononuclear cells. *Journal of Virology*, v. 79, n. 9, p. 5857-5862, 2005.
- VON RÜDEN, E. L.; AVEMARY, J.; ZELLINGER, C.; ALGERMISSEN, D.; BOCK, P.; BEINEKE, A.; BAUMGÄRTNER, W.; STEIN, V. M.; TIPOLD, A.; POTSCSKA, H. Distemper virus encephalitis exerts detrimental effects on hippocampal neurogenesis. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, v. 38, n. 5, p. 426-442, ago. 2012.



VRIES, R. D.; LUDLOW, M.; VERBURGH, R. J.; VAN AMERONGEN, G.; YÜKSEL, S.; NGUYEN, D. T.; MCQUAID, S.; OSTERHAUS, A. D.; DUPREX, W. P.; DE SWART, R. L. Measles vaccination of nonhuman primates provides partial protection against infection with canine distemper virus. *Journal of Virology*, v. 88, n. 8, p. 4423-4433, abr. 2014.

YADAV, A. K.; RAJAK, K. K.; BHATT, M.; KUMAR, A.; CHAKRAVARTI, S.; SANKAR, M.; MUTHUCHELVAN, D.; KUMAR, R.; KHULAPE, S.; SINGH, R. P.; SINGH, R. K. Comparative sequence analysis of morbillivirus receptors and its implication in host range expansion. *Canadian Journal of Microbiology*, v. 65, n. 11, p. 783-794, nov. 2019.

WOO, P. C.; LAU, S. K.; WONG, B. H.; FAN, R. Y.; WONG, A. Y.; ZHANG, A. J.; WU, Y.; CHOI, G. K.; LI, K. S.; HUI, J.; WANG, M.; ZHENG, B. J.; CHAN, K. H.; YUEN, K. Y. Feline morbillivirus, a previously undescribed paramyxovirus associated with tubulointerstitial nephritis in domestic cats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 109, n. 14, p. 5435-5440, abr. 2012.

WOODROFFE, R.; PRAGER, K. C.; MUNSON, L.; CONRAD, P. A.; DUBOVI, E. J.; MAZET, J. A. Contact with domestic dogs increases pathogen exposure in endangered African wild dogs (*Lycaon pictus*). *PLOS One*, v. 7, n. 1, e30099, jan. 2012.

WYSS-FLUEHMANN, G.; ZURBRIGGEN, A.; VANDEVELDE, M.; PLATTET, P. Canine distemper virus persistence in demyelinating encephalitis by swift intracellular cell-to-cell spread in astrocytes is controlled by the viral attachment protein. *Acta Neuropathologica*, v. 119, n. 5, p. 617-630, 2010.