

ASSOCIAÇÃO DE ASPECTOS CLÍNICOS DE CÃES COM CINOMOSE COM LESÕES ANATOMOPATOLÓGICAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL.

Lígia Assunção Oliveira¹, Ednaldo Campos Guimarães³, Marcio de Barros Bandarra², Talita Cristina Modesto¹, Karina Michelle Braga¹, Érica Almeida Viscone⁴, Alessandra Aparecida Medeiros-Ronchi²

- 1- Residente em Patologia Animal, Hospital Veterinário, Universidade Federal de Uberlândia. ligiaassuncao@hotmail.com
- 2- Professor(a) doutor(a) em Patologia Animal, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Uberlândia.
- 3- Professor doutor em Bioestatística, Faculdade de Matemática, Universidade Federal de Uberlândia.
- 4- Mestranda pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Uberlândia.

RESUMO

A cinomose canina é uma enfermidade infecciosa causada por um *Morbilivirus* de acometimento mundial. Os sinais clínicos da doença geralmente são sistêmicos, podendo haver manifestação neurológica. O presente estudo objetivou relatar características clínicas e anatomopatológicas de sistema nervoso central de cães diagnosticados com cinomose canina. Foram coletados dados de 20 animais encaminhados ao Laboratório de Patologia Animal – HV-UFU. Os animais foram submetidos a exame de necropsia e foram coletados 18 fragmentos de sistema nervoso central previamente estabelecidos para análise microscópica. Dos cães estudados, 60% eram fêmeas, 80% sem raça definida e 80% eram adultos, com a média de idade de 5 anos. Os sinais clínicos mais observados foram alteração de locomoção (55%), sendo a ataxia a mais comum (54,5%); e mudança de comportamento (40%), sendo que 75% desses animais apresentavam apatia. O achado macroscópico mais importante foi hiperemia das leptomeninges. Microscopicamente todas as regiões estudadas apresentaram lesão, visualizada principalmente nos lobos telencefálicos (27%). As lesões mais observadas foram manguito perivascular, desmielinização, gliose/satelitose. Não houve associação entre o local de lesão e o sinal clínico neurológico apresentado pelo animal.

Palavras-chave: Sinais neurológicos, Macroscopia, Histopatologia.

ABSTRACT

Canine distemper is an infectious illness spread worldwide. The disease's clinical signs are mostly systemic and there might be neurological manifestation. The present study aimed to report clinical and anatomopathological aspects of the central nervous system of dogs diagnosed with canine distemper. It was collected data from 20 animals forwarded to Animal Pathology Laboratory – HV-UFU. The animals were subjected to necropsy and it was collected 18 pre-established fragments of the central nervous system for microscopic analysis. From the studied dogs, 60% were female, 80% were mixed-breed dogs and 80% were adults, with median age of 5 years old. The most observed clinical signs were affections in the locomotion system (55%), where ataxia was the most common one (54,5%); and behavioral change (40%), where 75% of these animals showed apathy. The most important macroscopic finding was leptomenigeal hyperemia. In the microscopy all regions were affected, mainly in the telencephalic lobes (27%). The most observed lesions were perivascular cuffing, demyelination, gliosis/satellitosis. Association between neurological clinical sign and local of the lesion

Key words: Neurological signs, macroscopy, histopathology.

INTRODUÇÃO

A cinomose canina é uma doença de distribuição mundial, altamente infecciosa e muitas vezes letal, causada por um *Mobilivirus* que afeta principalmente caninos, sendo também relatada em felinos silvestres, furões e outros animais (SANTOS, ALESSI, 2016; GUITERREZ, SAENZ, 2016).

O vírus da cinomose canina pertence à família *Paramoxyviridae*, é envelopado, composto por uma fita de RNA e pouco resistente quando exposto ao meio ambiente (SANTOS, ALESSI, 2016). Os vírus da família *Paramoxyviridae* infectam o hospedeiro a partir das vias aéreas e deixam corpúsculos de inclusão intracitoplasmáticos ou intranucleares nas células infectadas (KING et al, 2011).

Apesar da existência de vacinação contra a doença, essa ainda é considerada enzoótica no Brasil e a prevalência de casos pode variar entre 2,15% até 30%, de cães atendidos em variados Hospitais Veterinários pelo país (SILVA et al, 2018; BIEZUS et al, 2018; BRITO et al, 2016). Além disso, Frade et al. (2018) relataram que a cinomose canina foi o diagnóstico mais frequente em animais com sinais neurológicos necropsiados no sertão da Paraíba.

A via de acesso principal do vírus é a aérea e após replicação local em macrófagos teciduais é levado pelo sistema linfóide para linfonodos locais, como os bronquiais, e para as tonsilas. No momento inicial da doença o animal pode apresentar sinais inespecíficos de febre devido à replicação viral acentuada nas células linfóides (SANTOS, ALESSI, 2016).

Concomitante à infecção sistêmica há o acometimento do sistema nervoso central, porém a via de entrada do vírus nesse sistema ainda é incerta. Alguns autores, como Higgins et al (1982), relataram a hipótese de que o vírus da cinomose canina é carregado por células inflamatórias mononucleares, como linfócitos e monócitos, que conseguem invadir o espaço de Virchow-Robin e a partir daí infectar astrócitos e neurônios. Outra proposta é a de que o vírus seja carregado pelo

líquido cefalorraquidiano, e a partir daí infecte as células do epêndima e invadam as demais células do sistema nervoso central (TAKENAKA et al, 2016).

Por fim, um estudo feito com ferrets indicou que nesses animais o vírus atua entrando no sistema nervoso central por via neurogênica, através da via olfatória, afetando primeiramente o bulbo olfatório e então invadindo neurônios e células da glia (RUDD et al, 2006).

Os principais achados nos exames histopatológicos são desmielinização, manguito perivascular mononuclear, gliose, astrocitose, necrose laminar cortical e meningite (SILVA, 2009; FERNANDÉZ, BERNARDINI, 2010). Outro achado importante, utilizado como conclusivo no diagnóstico histopatológico de cinomose, é a presença de corpúsculos de inclusão viral, que podem ser encontrados tanto no citoplasma como no núcleo de variadas células, principalmente neurônios, astrócitos, e células do epêndima (SILVA, 2009).

Já achados macroscópicos são de difícil visualização e muitas vezes podem não estar presentes, mesmo se o animal apresentar sinais neurológicos. Quando são encontradas lesões, estas geralmente se apresentam como áreas de malácia, principalmente da substância branca, caracterizadas por regiões amolecidas, de coloração esbranquiçada a acastanhada. Outra lesão evidenciada é a hemorragia, que acomete tanto medula quanto encéfalo, entretanto, frequentemente essas são brandas e de difícil detecção (SANTOS, ALESSI, 2016). Devido à desmielinização acentuada, também é possível visualizar áreas de cavitações da substância branca. Por fim, pode haver acúmulo de líquido cefalorraquidiano que conseqüentemente provoca dilatação de ventrículos laterais (SILVA, 2009).

Os sinais clínicos neurológicos são variados, porém, mais comumente os animais apresentam mioclonia, alteração de comportamento, convulsões, paresia, paraplegia, tremores e déficits visuais (SILVA, 2009; FERNANDÉZ, BERNARDINI, 2010). Alguns autores dividem a apresentação clínica da doença de acordo com a idade e histórico do animal hospedeiro, sendo elas então denominadas: encefalopatia do cão jovem, encefalite dos animais adultos, encefalite

esclerosante dos animais idosos, encefalopatia pós-vacinal, e poliencefalite com corpúsculos de inclusão pelo vírus da cinomose (SANTOS, ALESSI, 2016).

Apesar de ser uma doença comum no mundo e endêmica no Brasil, ainda não foram elucidados alguns pontos da patogenia e modo de invasão do vírus no sistema nervoso central. O objetivo desse trabalho foi identificar achados anatomopatológicos no sistema nervoso central de cães naturalmente infectados pelo vírus da cinomose e associá-los com achados clínicos, auxiliando assim no melhor entendimento e diagnóstico da doença.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram utilizados 20 cães diagnosticados clinicamente com cinomose no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia (HV-UFU) e encaminhados após o óbito para o Setor de Patologia Animal HV-UFU. Dados epidemiológicos como idade, sexo, raça e informação sobre vacinação para cinomose foram coletados do prontuário de cada paciente. Foram considerados vacinados animais que receberam pelo menos uma dose de vacina no último ano.

Os animais foram submetidos a exame necroscópico completo, onde foi coletado o sistema nervoso central (encéfalo e medula espinhal) que foi avaliado em diversas regiões de acordo com Silva (2009). Após a retirada da medula espinhal, esta foi dividida em seções e identificadas como: cervical (C2 a C6), intumescência cervical (C7 a T3), torácica (T4 a T13), lombar (L1 a L3), e intumescência lombar (L4 a L7). O encéfalo e as seções da medula espinhal foram submetidos a fixação em formol tamponado 10%, por no mínimo 72 horas.

Após a fixação, o encéfalo foi seccionado em 14 áreas identificadas como: lobo frontal (1), lobo parietal (2), lobo temporal (3), lobo occipital (4), diencéfalo – em altura de tálamo e hipotálamo- (5), hipocampo (6), núcleos da base (7), mesencéfalo – em altura de pedúnculos cerebrais rostrais – (8), cerebelo (9), ponte (10), medula oblonga (11), quiasma óptico (12) e bulbo olfatório (13). As seções medulares devidamente identificadas sofreram cortes transversais

seriados e foram coletados fragmentos que apresentaram alteração macroscópica ou, em casos em que não havia alteração macroscópica, foram coletados fragmentos aleatórios identificadas como: cervical (14), intumescência cervical (15), torácica (16), lombar (17) e intumescência lombar (18) (SILVA, 2009 adaptado).

Os animais foram agrupados de acordo com a idade em: jovens (menores de ano de idade), adultos (1 a 10 anos) e idosos (maiores de 10 anos) (FIGHERA, et al 2008). Os sinais clínicos neurológicos que foram analisados eram informados pelo médico veterinário clínico responsável pelo animal, sendo então os animais agrupados de acordo com os sinais neurológicos em: sem sinal clínico neurológico, mioclonia, alteração do nível de consciência (alerta, depressivo, obnubilado, estuporoso, comatoso, não responsivo a ameaça), mudança de comportamento, déficit visual, alteração em sistema locomotor (claudicação, paresia, plegia, ataxia), perda de propriocepção consciente, tremores, convulsões e dor à palpação medular (SILVA, 2009).

Para avaliação estatística foi usado o teste de comparação múltipla de proporções, onde foram considerados significativos os valores de $p < 0,05$ (BIASE, FERREIRA, 2009).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 20 animais analisados, 7 foram sorologicamente positivos para cinomose e 14 obtiveram um diagnóstico baseado nos sinais clínicos. Apesar de nenhum sinal clínico neurológico de animais com cinomose canina ser específico da doença, um conjunto de distúrbios neurológicos multifocais, que incluem alteração comportamental, perda de reações posturais, mioclonias e disfunções locomotoras, como plegias e paresias, associado a sinais sistêmicos são indicativos da enfermidade (APPEL, CARMICHAEL, 1979; TUDURY et al, 1997).

A população estudada constou principalmente em fêmeas (60% - 12/20) e animais sem raça definida (90% - 18/20). Em relação à idade dos animais, 2 (10%) eram jovens, 15 (75%) adultos e 3

(15%) eram idosos (tabela 1), com a média de idade de 5 anos (DP $\pm 3,87$), variando de 6 meses a 12 anos de idade. Apesar de a cinomose ser mais comum em animais jovens, devido à menor imunidade ativa, principalmente no período de desmame (entre 3 e 6 meses) (FERNANDÉZ, BERNARDINI, 2010), uma maior prevalência em animais adultos também foi relatada por Bastos (2018).

Dentre os animais adultos, 87,5% (14/16) não eram vacinados. A importância da vacinação contra o vírus da cinomose canina já é bem estabelecida (SANTOS, ALESSI, 2016), sendo que outros estudos também indicaram maior susceptibilidade à doença em cães adultos não vacinados (BASTOS, 2018; BIEZUS et al., 2018; HASS et al, 2008; MLANGA et al, 2018), como foi observado nesse trabalho.

Dentre os animais estudados 80% foram submetidos à eutanásia, e aos outros 20% foram atribuídas causas de óbito distintas. A indicação pela eutanásia provinda do médico veterinário deve ser feita minuciosamente, já que o ato requer uma conduta profundamente ética do profissional. Entre os principais motivos dessa escolha destacam-se a constatação de sintomatologia de doença sem cura ou que induza o animal a uma qualidade de vida desagradável, como animais com enfermidades que promovam dificuldades locomotoras (AGOSTINHO, PALAZZO, 2009; HUANG et al, 2017; SANTORO, ARIAS, 2018).

No estudo realizado, nenhum dos animais não eutanasiados apresentavam afecção no sistema locomotor ou mioclonia. Esses sinais, quando presentes, eventualmente se tornam sequelas em cães que venham a se curar da cinomose canina (FERNANDÉZ, BERNARDINI, 2010). Essas podem ser malvistas pelos proprietários, que se preocupam com o bem-estar do animal e com a necessidade de cuidados meticulosos que deverão ser dedicados a esses.

Quanto aos sinais neurológicos, 55% dos animais apresentaram alteração de locomoção (11/20), sendo essa a alteração mais frequente. Dentro desse grupo, 54,5% dos animais apresentaram ataxia (6/11), 27,3% apresentaram paralisia (3/11) e 18,2% apresentaram paresia dos membros pélvicos (2/11). Os achados são semelhantes aos relatados por Aguiar et al. (2017) com

alto número (75%) de animais diagnosticados com cinomose apresentando ataxia como manifestação clínica.

Mudança de comportamento foi o segundo sinal frequentemente observado (40% - 8/20). Dentre as alterações comportamentais, a mais observada foi a apatia (75% - 6/8), seguida pela vocalização constante (25% - 2/8). Apesar de ser um sinal neurológico comum, a apatia pode ser um distúrbio comportamental relacionado com déficits corticais (SILVA, 2009), sendo relatada em 75% dos cães com cinomose por Aguiar (2017).

Nesse estudo presente, a mioclonia, frequentemente associada à infecção pelo vírus da cinomose canina, obteve uma baixa frequência (30% - 6/20). Esse sinal clínico geralmente está presente em cães que superaram a fase aguda da doença e está associada a lesões focais na medula ou núcleos basais, que provocam hiperexcitabilidade do neurônio motor inferior, causando movimentos de contração involuntária e contínua de grupos musculares (VANDEVELDE et al, 2012). Nos animais estudados, 34% (11/32) das lesões observadas em região de núcleos da base advinham dos animais que apresentavam mioclonia, e o manguito perivascular foi observado nessa localização em 83% (5/6) dos animais com esse sinal clínico.

Todos os animais estudados apresentaram lesões no sistema nervoso central, inclusive dois animais (10%) que não possuíam sintomatologia nervosa. Esses apresentaram 6% (47/717) das lesões visualizadas. Por conseguinte, fortifica-se a ideia de que o vírus da cinomose acomete o sistema nervoso central em todos ou maioria dos casos da doença, mesmo quando não há constatação de sinais neurológicos (SUMMERS et al, 1995).

Em relação aos achados macroscópicos, 18 animais (80%) apresentaram alterações e somente dois não apresentaram (10%). O principal achado macroscópico foi hiperemia das leptomeninges (45% - 9/20). A hiperemia, apesar de ser um sinal inespecífico, frequentemente associado a inflamação aguda (WERNER, 2011), é uma das poucas lesões macroscópicas de sistema nervoso central já descritas em casos de cinomose canina (SILVA, 2009; SANCHES, 2012; SANTOS, ALESSI, 2016).

A segunda alteração mais frequente foi hemorragia subdural (25% - 5/20), localizada no terço inicial da medula espinhal cervical. Alterações vasculares no sistema nervoso de cães são causadas por trauma, patologias metabólicas e/ou inflamatórias. Porém, em animais domésticos, a ruptura espontânea dos vasos sanguíneos é relativamente rara, devido a uma maior capacidade de hiperextensão das paredes vasculares (VANDEVELDE et al, 2012).

Em relação à malacia, essa foi visualizada 20% dos animais. Dentre esses, em dois animais a malacia estava localizada na medula espinhal e nos outros dois essa se localizava no encéfalo, e em todos a lesão acometia substância branca. Áreas de malacia visualizadas macroscopicamente geralmente estão associadas a áreas de desmielinização, uma das lesões principais na cinomose canina, podendo ser a única encontrada no sistema nervoso central dos animais com a enfermidade (SANTOS, ALESSI, 2016; VANDEVELDE et al, 2012).

As demais alterações macroscópicas encontradas foram edema (2/20) e dilatação de ventrículo lateral (1/20). O edema, representado por arrasamento de sulcos e achatamento de giros, é compatível com manifestação de processo inflamatório não específico (WERNER, 2011). Já a dilatação do ventrículo lateral pode ser justificada pelo excesso de líquido cefalorraquidiano que ocorre de forma inespecífica na doença (SILVA, 2009). Apesar de serem raras as descrições macroscópicas de sistema nervoso central na cinomose canina, edema e dilatação de ventrículo lateral são descritos nessa enfermidade (JUBB, KENNEDY, 2015).

Em relação às alterações microscópicas, foram contabilizadas ao todo 717 lesões diferentes nos 18 cortes do sistema nervoso central analisados de cada animal (Figura 2).

As lesões mais frequentes ($p < 0,05$) foram manguito perivascular linfoplasmocitário, desmielinização e gliose/satelite, que apresentaram frequência de 46,7%, 44,7% e 39,7%, respectivamente. O manguito perivascular linfoplasmocitário é um achado microscópico frequente nos casos de cinomose canina (SANTOS, ALESSI, 2016; VANDEVELDE et al, 2012). Geralmente está associado a cronicidade da doença, e pode vir acompanhada de desmielinização e malácia (SILVA, 2009).

A desmielinização foi visualizada em 95% dos casos (19/20). Apesar de ser uma das principais lesões responsáveis pelos sinais clínicos neurológicos da doença (SANTOS, ALESSI, 2016), o mecanismo de ação pelo qual ocorre ainda não foi completamente elucidado. No entanto, há duas hipóteses que sugerem as causas de desmielinização na cinomose canina (CARVALHO et al, 2012). Uma delas indica que há acometimento de oligodendrócitos na fase inicial da infecção, causando vacuolização e diminuição no número de organelas dessas células, que conseqüentemente diminuem a produção de mielina, causando a desmielinização primária (STEIN et al, 2004; VANDEVELDE, ZURBRIGGEN, 2005). Outra hipótese envolve enzimas como MHC II e moléculas de adesão CD44, estimuladas pelas células da micróglia afetadas pelo vírus da cinomose. Nesse caso as principais células afetadas são astrócitos e ocorre a chamada desmielinização secundária (STEIN et al, 2004; VANDEVELDE, ZURBRIGGEN, 2005; MIAO et al, 2003).

Gliose e satelitose podem ser visualizadas em qualquer fase da doença (SANTOS, ALESSI, 2016; SILVA, 2009). A astrogliose pode ocorrer de forma inespecífica como resposta do sistema imune do sistema nervoso. Porém essa característica, quando associada a desmielinização, manguito perivascular e necrose neuronal, faz parte da sequência de lesões encontradas em resposta à vírus neurotrópicos (VANDEVELDE et al, 2012).

Foram contabilizadas ao todo 717 lesões, sendo que as regiões mais afetadas foram os lobos telencefálicos (27% - 198/717), principalmente lobo occipital (tabela 1). Lesões de cinomose no encéfalo acometem preferencialmente as regiões subcorticais de telencéfalo, e região de lâmina e véu medulares (JONES et al, 2000). Ademais, diferentes tipos de lesões histológicas apresentam diferentes locais de predileção para acometimento do sistema nervoso central em animais com cinomose canina. A exemplo disso há a desmielinização que é frequentemente visualizada em áreas periventriculares, cerebelo e ponte (SILVA, 2009; VANDEVELDE, et al, 2012). Já a polioencefalite acomete áreas de telencéfalo e tálamo (GREENE, APPEL, 2006).

A frequência das lesões nas diferentes regiões estudadas foi semelhante ($p > 0,05$) indicando que neste estudo não houve local de predileção para as lesões histopatológicas provocadas pelo

vírus. O vírus da cinomose canina é conhecido por provocar lesões multifocais no sistema nervoso central, apesar de ter uma prevalência maior no encéfalo quando comparado com a medula espinhal (SILVA, 2009), o que também foi observado nesse estudo, em que o encéfalo foi acometido aproximadamente 3,2 vezes mais que a medula espinhal.

Avaliou-se ainda a frequência dos tipos de lesões histopatológicas observadas em cada local analisado (tabela 2) e não houve diferença na frequência das lesões em cada área ($p>0,05$).

Considerando todos os lobos cerebrais, gliose e satelitose foram lesões frequentes, obtendo a frequência de 20%; 34,7%; 29,8% e 32,7%, nos lobos frontal, parietal, temporal e occipital respectivamente.

Uma alta prevalência de gliose e satelitose também foram encontradas nos locais de diencéfalo, hipocampo e núcleos da base, contabilizando uma frequência de 14/46 (30,4%), 9/29 (31%) e 11/32 (34,4%), respectivamente. A astrogliose, apesar de ser um resposta inespecífica a qualquer dano no cérebro, quando em casos de cinomose canina, pode estar associada a formação de astrócitos gemistócíticos ou sincícios de astrócitos (VANDELVEDE et al, 2012). Porém, no presente estudo os sincícios de astrócitos foram visualizados principalmente na medula oblonga e na região cervical da medula espinhal.

A desmielinização foi a lesão mais observada nas regiões de cerebelo (34% - 15/44), quiasma óptico (31% - 9/29), e medula espinhal (36,4% - 66/181), com destaque para as regiões cervical (40% - 16/40) e lombar (43,3% - 13/30). Acredita-se que essa lesão esteja associada à mais de uma fase da doença, visto que pode ser encontrada tanto em animais com sintomas de fase aguda da infecção, quanto em animais com a doença em fase mais crônica (SANCHES, 2012, SILVA, 2009; STEIN et al, 2004).

Corpúsculos de inclusão viral foram encontrados 35 vezes, sendo que grande parte foi encontrada nas regiões de cerebelo e lobo occipital, que contabilizaram 5/35 (14,3%) e 4/35 (11,4%), respectivamente. No cerebelo ainda houve uma alta associação (80% - 4/5) dos corpúsculos de inclusão viral com focos de necrose. A ocorrência de corpúsculos de inclusão do

vírus da cinomose em células do sistema nervoso central é variável e muitas vezes podem aparecer somente em um estado mais avançado da doença. Além disso, a determinação do diagnóstico final de cinomose somente com o achado de corpúsculos de inclusão pode ser arriscada, visto que essas estruturas podem ser de difícil visualização na coloração rotineira de H.E. Portanto, indica-se também o uso de imunohistoquímica ou hibridização *in situ* para uma maior sensibilidade na detecção dessas partículas virais (GREENE, VANDEVELDE, 2012).

CONCLUSÃO

Considerando a região onde o estudo foi realizado, cães adultos e sem vacinação foram mais acometidos à doença.

Alteração de locomoção, mudança de comportamento e convulsões foram sinais neurológicos frequentes na cinomose canina e são compatíveis com os locais mais afetados histologicamente, que foram os lobos telencefálicos.

Os achados macroscópicos foram inespecíficos. Entretanto, corpúsculos de inclusão viral foram encontrados principalmente no cerebelo, e geralmente associado a áreas de necrose.

Manguito perivascular linfocítico, desmielinização e gliose/sateliteose foram as alterações microscópicas mais frequentes, porém a distribuição das lesões foi semelhante em todos os locais estudados.

REFERENCIAS

AGOSTINHO JJ, PALAZZO EL. Aplicações clínicas e éticas da eutanásia em pequenos animais. *Nucleus Animalium*. 2009; 1(1).

AGUIAR EC, TEÓFILO TS, COSTA AC, MARTINS NS, OLIVEIRA RM, MAGALHÃES IF, TORRES MA. Avaliação neurológica de cães infectados naturalmente pelo vírus da cinomose. *Medicina Veterinária (UFRPE)*. 2017; 11(13).

CATCOTT EJ. *Canine Medicine*. 4. ed. Santa Barbara: American Veterinary Publications; c1979. Chapter, Systemic viral diseases; p. 17-48.

BASTOS JE. Caracterização Clínica, Anatomopatológica e Hematológica de Cães Naturalmente Infectados pelo Vírus da Cinomose e sua Detecção no Nó Sinoatrial pela Técnica de PCR [dissertação]. [Uberlândia]: Universidade Federal de Uberlândia; 2018. 58 p.

BIASE NG, FERREIRA DF. Comparações múltiplas e testes simultâneos para parâmetros binomiais de k populações independentes. *Revista Brasileira de Biometria*. 2009; 27 (3), p. 301-23.

BIEZUS G, CASAGRANDE RA, FERIAN PE, LUCIANI MG, SOUZA JR, CRISTO TG, POZO SD, VARGAS CB. Ocorrência de parovirose e cinomose em cães no Planalto Catarinense. *Revista de ciências agroveterinárias*. 2018; 17(3).

BRITO LB, PEREIRA OT, OLIVEIRA PA, TEÓFILO TS, OLIVEIRA RM, SILVA ZL, TORRES MA. Aspectos epidemiológicos da cinomose em cães atendidos em um Hospital Veterinário no período de 2011 a 2013. *Pubvet*. 2016; 10(7), 513-79.

CARVALHO OV, BOTELHO CV, FERREIRA CG, SCHERER PO, MARTINS JA, ALMEIDA MR, JÚNIOR AS. Immunopathogenic and Neurological Mechanisms of Canine Distemper Virus. *Advances in Virology*. 2012.

FERNANDÉZ, V. L.; BERNARDINI, M. 1ª ed. **Neurologia em cães e gatos**. Editora MEDVET, 2010.

FRADE MT, FERREIRA JS, NASCIMENTO MJ, AQUINO VV, MACÊDO IL, CARNEIRO RS, SOUZA AP, DANTAS AF. Doenças do sistema nervoso. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 2018; 38(5).

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

GREENE, C. E. 4ª ed. **Infectious diseases of the dog and cat**. Elsevier, 2012.

GUTIERREZ MM, SAENZ JR. Diversity of susceptible hosts in canine distemper virus infection: a systematic review and data synthesis. *BMC Veterinary Research*. 2016; 12.

HASS R, JOHANN JM, CAETANO CF, FISCHER G, VARGAS GD, VIDOR T, HÜBNER SO. Níveis de anticorpos contra o vírus da cinomose canina e o parvovírus canino em cães não vacinados e vacinados. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 2008; 60(1), 270-74.

HIGGINS RJ, KRAKOWKA SG, METZLER AE, KOESTNER A. Experimental canine distemper encephalomyelitis in neonatal gnotobiotic dogs. A sequential ultrastructural study. *Acta Neuropathologica*. 1982; 57(4), 287- 95.

HUANG WH, LIAO AT, CHU PY, ZHAI SH, YEN IF, LIU CH. A 3-year surveillance on causes of death or reasons for eutanásia of domesticated dogs in Taiwan. *Preventive Veterinary Medicine*. 2017; 147, 1-10.

JONES et al, 2000) *PATOLOGIA VETERINÁRIA* PG 276

JUBB, K. V. F.; KENNEDY, P. C.; PALMER, N. 6^a ed. **Pathology of Domestic Animals**. Elsevier, 2016.

KING, A. M.; LEFKOWITZ, E.; ADAMS, M.J.; CARSTENS, E.B. *Virus taxonomy: ninth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. Elsevier, 2011.

MIAO Q, BAUMAGÄRTNER W, FAILING K, ALLDINGER S. Phase-dependent expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in demyelinating canine distemper encephalitis. *Acta Neuropathologica*. 2003; 106(5), 486-94.

MLANGA SS, IBU J, EZEKOLI CD. Epidemiology of Canine Distemper in Makurdi, Nigeria. *Nigerian Veterinary Journal*. 2018; 39(1), 45-50.

RUDD PA, CATTANEO R, MESSLING V. Canine Distemper Virus Uses Both the Anterograde and the Hematogenous Pathway for Neuroinvasion. *Journal of Virology*. 2006; 80 (19), 9361-70.

SANCHES, C. D. C. Análise histopatológica em imunoistoquímica de encéfalo de cães com cinomose tratados com ribavirina. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2012.

SANTORO MB, ARIAS MV. Complicações em cães e gatos com doenças neurológicas. Pesquisa Veterinária Brasileira. 2018; 38(6), 1159-71.

SANTOS, R. L.; ALESSI, A. C. 2^a ed. **Patologia Veterinária**. Roca, 2016.

SILVA MC. Neuropatologia da cinomose canina [tese]. [Santa Maria]: Universidade Federal de Santa Maria; 2009. 118 p.

SILVA VC, FUKAHORI FL, RÊGO MS, CRESPO SE, PINHEIRO-JÚNIOR JW, TEIXEIRA MN, LIMA ER, Detecção molecular, análise epidemiológica e de fatores de risco associados à infecção pelo vírus da cinomose canina em Recife, Pernambuco. Medicina Veterinária (UFRPE).2018; 12(1).

STEIN VM, CZUB M, SCHEREINER N, MOORE PF, VANDEVELDE M, ZURBRIGGEN A, TIPOLD A. Microglial cell activation in demyelinating canine distemper lesions. Journal of Neuroimmunology. 2004; 153, 122-31.

SUMMERS, B. A.; CUMMINGS, J. F.; LAHUNTA, A. Inflammatory Diseases of the nervous system. In: __. Veterinary neuropathology. Saint Louis: Mosby, 1995. Cap. 3, p. 95-188

TAKENAKA A, SATO H, IKEDA F, YONEDA M, KAI C. Infectious Progression of Canine Distemper Virus from Circulating Cerebrospinal Fluid into the Central Nervous System. *Journal of Virology*. 2016; 90(20).

TUDURY EA, ARIAS MV, BRACARENSE AP, MEGID J, JÚNIOR RF. Observações clínicas e laboratoriais em cães com cinomose nervosa. *Ciência Rural*. 1997; 27(2), 229-235.

VANDEVELDE M, ZURBRIGGEN A. Demyelination in canine distemper vírus infection: a review. *Acta Neuropathologica*. 2005; 109(1), 56-68.

VANDEVELDE M, HIGGINS RJ, OEVERMANN A. 1ª ed. **Veterinary Neuropathology – Essentials of Theory and Practice**. Willey-Blackwell, 2012.

WERNER, P. R. **Patologia Geral Veterinária Aplicada**. 1ª ed. Roca, 2011.

FIGURA 1. Frequência dos sinais clínicos neurológicos relatados em cães naturalmente infectados pelo vírus da cinomose canina diagnosticados no Hospital veterinário da Universidade Federal de Uberlândia

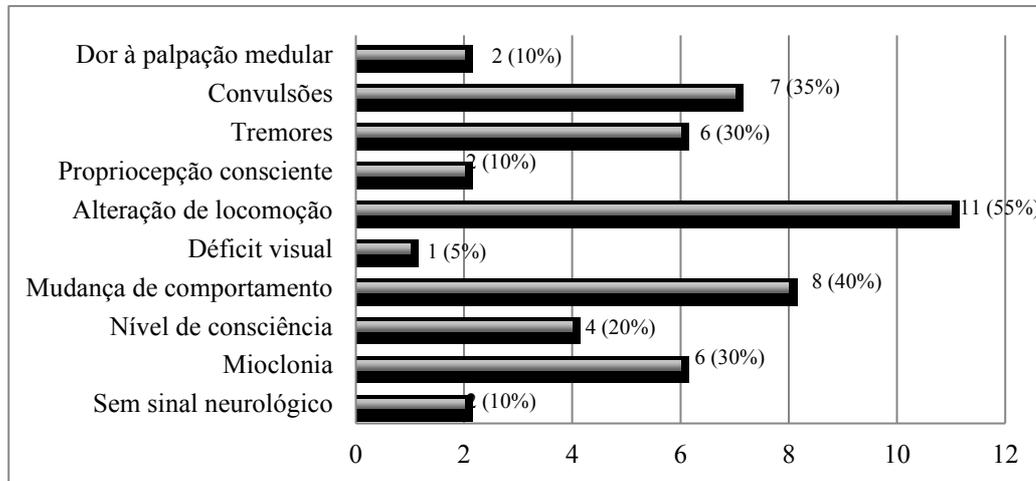
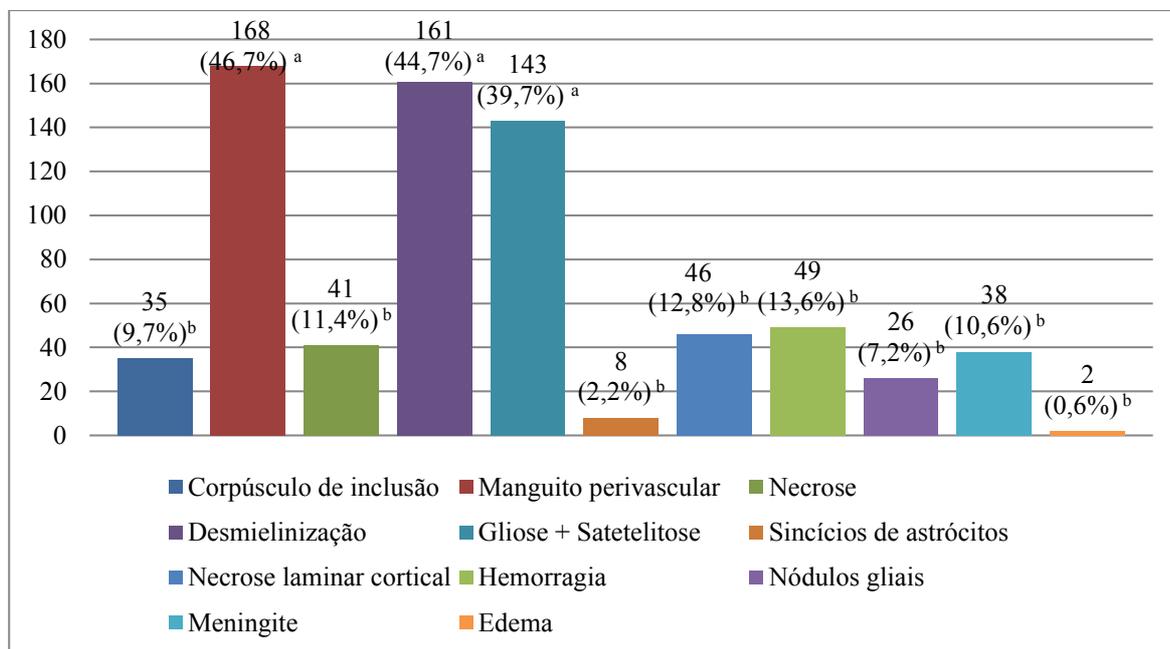


FIGURA 2. Frequência de lesões histopatológicas em sistema nervoso central observadas em cães naturalmente infectados pelo vírus da cinomose canina, diagnosticados no Hospital veterinário da Universidade Federal de Uberlândia



Letras diferentes indicam diferença significativa ($p < 0,05$).

TABELA 1. Frequência de lesões histopatológicas em locais anatômicos pré-determinados no Sistema Nervoso central de cães naturalmente infectados pelo vírus da cinomose canina diagnosticados no Hospital veterinário da Universidade Federal de Uberlândia.

Local	Quantidade de lesões
Encéfalo	546 (76,1%)
Medula	171 (23,9%)
Total	717
Regiões específicas	
Lobo occipital	52 (7,3%)
Lobo frontal	50 (7,0%)
Lobo parietal	49 (6,8%)
Lobo temporal	47 (6,6%)
Diencéfalo	46 (6,4%)
Cerebelo	44 (6,1%)
Mesencéfalo	43 (6,0%)
Ponte	43 (6,0%)
Medula oblonga	42 (5,9%)
Medula espinhal região torácica	42 (5,9%)
Medula espinhal região cervical	40 (5,6%)
Medula espinhal região de intumescência cervical	38 (5,3%)
Núcleos da base	32 (4,5%)
Medula espinhal região de intumescência lombar	31 (4,3%)
Bulbo olfatório	30 (4,2%)
Medula espinhal região lombar	30 (4,2%)
Hipotálamo	29 (4,0%)
Quiasma óptico	29 (4,0%)
Total	717 (100%)

TABELA 2. Distribuição das lesões histopatológicas de acordo com os locais anatômicos pré-determinados no sistema nervoso central de cães naturalmente infectados pelo vírus da cinomose canina diagnosticados no Hospital veterinário da Universidade Federal de Uberlândia

Local da lesão	I	Mang	Nec	Des	Glio	Sinc	Neclam	Hem	Nód gliais	Men	Edema	Total
Lobo frontal	1	13	2	6	10	1	10	4	1	1	1	50
Lobo parietal	2	10	1	7	17	0	7	2	2	1	0	49
Lobo temporal	1	11	0	8	14	0	7	3	0	2	1	47
Lobo occipital	4	12	1	5	17	0	5	1	2	5	0	52
Diencefalo	2	13	1	5	14	0	4	2	2	3	0	46
Hipocampo	2	8	1	3	9	0	1	1	3	1	0	29
Núcleos da base	0	11	0	4	11	0	1	0	4	1	0	32
Mesencefalo	2	11	2	9	9	0	3	2	3	2	0	43
Cerebelo	5	8	7	15	3	1	0	1	2	2	0	44
Ponte	3	11	3	10	6	1	2	4	1	2	0	43
Medula oblonga	2	10	3	10	5	2	1	4	2	3	0	42
Quiasma óptico	2	5	3	9	3	1	1	0	0	5	0	29
Bulbo Olfatório	2	8	1	4	6	0	4	1	0	4	0	30
Medula espinhal região cervical	2	6	4	16	2	2	0	6	1	1	0	40
Medula espinhal região de intumescência cervical	2	9	3	11	3	0	0	7	1	2	0	38
Medula espinhal região torácica	1	8	4	16	5	0	0	6	1	1	0	42
Medula espinhal região lombar	2	6	3	13	3	0	0	1	1	1	0	30
Medula espinhal região de intumescência lombar	0	8	2	10	6	0	0	4	0	1	0	31
Total	35	168	41	161	143	8	46	49	26	38	2	717

I = Corpúsculo de inclusão; Mang = Manguito perivascular; Des = Desmielinização; Glio = Gliose + Satelitose; Sinc = Sincícios de astrócitos; Neclam = Necrose laminar cortical; Hem = Hemorragia; Nód gliais = nódulos gliais; Men = Meningite.