

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
RESIDÊNCIA UNIPROFISSIONAL EM MEDICINA VETERINÁRIA PREVENTIVA

MARIANNE SOUTO E SILVA GONÇALVES

ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DE CÃES
DIAGNOSTICADOS POR RT-qPCR PARA O VÍRUS DA CINOMOSE:
2021 - 2022

Uberlândia - MG
2023

MARIANNE SOUTO E SILVA GONÇALVES

**ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DE CÃES
DIAGNOSTICADOS POR RT-qPCR PARA O VÍRUS DA CINOMOSE:
2021 - 2022**

Trabalho de conclusão de Residência
apresentado à Faculdade de Medicina
Veterinária da Universidade Federal de
Uberlândia, como requisito para a obtenção do
título de Médica Veterinária Residente
especialista em Medicina Veterinária
Preventiva

Uberlândia, 24 de fevereiro de 2023.

Banca Examinadora

Profa. Dra. Aline Santana da Hora, FAMEV/UFU

Profa. Dra. Fernanda Rosalinski, FAMEV/UFU

Prof. Dr. Matheus Mاتيoli Mantovani, FAMEV/UFU

Uberlândia - MG
2023

RESUMO

O vírus da cinomose canina (CDV) é o agente etiológico da cinomose, uma doença infecciosa grave distribuída mundialmente. Além dos cães domésticos, uma variedade de mamíferos é suscetível à infecção. Caracterizado como patógeno pantrópico, pode ocorrer sinais clínicos variados. O objetivo deste estudo foi demonstrar as características epidemiológicas, clínicas e hematológicas, além de possíveis coinfeções associadas à infecção pelo CDV nesses animais. A pesquisa foi realizada com dados de 137 cães positivos, dos 884 animais suspeitos de infecção por CDV, diagnosticados por RT-qPCR, realizado pelo Laboratório de Investigação Etiológica Veterinária da Universidade Federal de Uberlândia (UFU) (LIvE Vet UFU). Os animais foram atendidos no Hospital Veterinário da UFU (HOVET-UFU), no período de maio de 2021 a junho de 2022. Ao analisar as características da infecção por CDV nos 137 cães positivos, foi possível observar que 53% (72/137) eram macho. A faixa etária mais acometida foi a dos animais de 12 a 72 meses 45,26% (62/137). A prevalência da doença ocorreu no outono 24,68% (38/154), e na distribuição mensal, a maior positividade foi em fevereiro 17% (23/137). Entre os cães afetados, 92% (126/137) não completaram o protocolo de vacinação e 60,58% (83/137) desenvolveram sinais neurológicos. Os valores medianos para as variáveis do leucograma, leucócitos e linfócitos, estavam dentro do intervalo de referência. Não foram observadas alterações bioquímicas quando foram avaliados os valores medianos. Nesse estudo, dos 35 cães que foram testados para outros patógenos, sete tiveram infecção por *Ehrlichia canis*, cinco foram diagnosticados com *Babesia* spp., dois tiveram ambas as infecções e apenas um animal foi infectado com parvovírus. Esta pesquisa demonstra que a infecção pelo CDV afeta animais de ambos os sexos, diferentes faixas etárias e está presente em todas as estações do ano. Foi possível elucidar que a maioria dos cães não cumpre o protocolo vacinal. Grande parte dos animais apresenta sinais neurológicos, e, em mediana, não apresentam alterações hematológicas e bioquímicas significativas.

Palavras-chave: Doenças virais. Neuropatia. *Canine morbillivirus*.

ABSTRACT

Canine distemper virus (CDV) is the etiological agent of distemper, a serious infectious disease distributed worldwide. In addition to domestic dogs, a variety of mammals are susceptible to infection. Characterized as a pantropic pathogen, varied clinical signs may occur. The aim of this study was to demonstrate the epidemiological, clinical and hematological characteristics, in addition to possible coinfections associated with CDV infection in these animals. The research was carried out with data from 137 positive dogs, from the 884 animals suspected of CDV infection, diagnosed by RT-qPCR, carried out by the Veterinary Etiological Investigation Laboratory of the Federal University of Uberlândia (UFU) (LIVET Vet UFU). The animals were treated at the UFU Veterinary Hospital (HOVET-UFU), from May 2021 to June 2022. When analyzing the characteristics of CDV infection in the 137 positive dogs, it was possible to observe that 53% (72/137) they were male. The most affected age group was that of animals aged 12 to 72 months 45.26% (62/137). The prevalence of the disease occurred in autumn 24.68% (38/154), and in the monthly distribution, the highest positivity was in February 17% (23/137). Among affected dogs, 92% (126/137) did not complete the vaccination protocol and 60.58% (83/137) developed neurological signs. Median values for the leukogram variables, leukocytes and lymphocytes, were within the reference range. No biochemical changes were observed when median values were evaluated. In that study, of the 35 dogs that were tested for other pathogens, seven had *Ehrlichia canis* infection, five were diagnosed with *Babesia* spp., two had both infections, and only one animal was infected with parvovirus. This research demonstrates that CDV infection affects animals of both sexes, different age groups and is present in all seasons of the year. It was possible to elucidate that most dogs do not comply with the vaccination protocol. Most of the animals present neurological signs, and, on average, do not present significant hematological and biochemical alterations.

Keywords: Viral diseases. Neuropathy. Canine morbillivirus.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	5
2 MATERIAL E MÉTODOS	7
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	9
4 CONCLUSÃO.....	15
REFERÊNCIAS	16

1 INTRODUÇÃO

A cinomose é uma doença infecciosa viral grave, muitas vezes letal e de distribuição mundial que acomete uma gama de mamíferos. São susceptíveis animais pertencentes às famílias Canidae, Felidae, Procyonidae, Mustelidae, Hyaenidae, Ursidae, Viverridae, Cricetidae, Cercopithecidae, Suidae e Elephantidae (MARTINEZ e RUIZ, 2016). O agente etiológico é classificado na ordem *Mononegavirales*, família *Paramyxoviridae*, subfamília *Paramyxovirinae*, gênero *Morbillivirus* e espécie *Canine morbillivirus* (CDV - *Canine distemper virus*) (ICTV, 2021; LAMB e PARKS, 2007). O CDV é um vírus envelopado, de material genético ácido ribonucleico (RNA) (RENDON MARIN, 2019).

Caracterizado como um patógeno pantrópico, os sinais clínicos da infecção por CDV incluem depressão, anorexia, secreções nasal e ocular, diarreia, hiperqueratose de coxins plantares e focinho e hipoplasia do esmalte dentário (KOUTINAS et al., 2004). Manifestações clínicas como convulsão, mioclonia com hiperestesia, ataxia, paresia e tremores sugerem acometimento do Sistema Nervoso Central (SNC) (RUDD PA et al., 2006). Alteração hematológica, como leucopenia por linfopenia, pode ocorrer. Desajustes na série bioquímica, são inespecíficos, no entanto, a análise das proteínas totais revela queda de albumina e aumento de globulinas em neonatos (GREENE e VANDEVELDE, 2012). Além disso, mais de 50% dos animais não apresentam sintomatologia (WYLLIE, 2016).

Os indivíduos assintomáticos agem como potenciais reservatórios do CDV (MARTELLA et al., 2008), especialmente, nos meses mais frios, quando o vírus permanece por um período maior no ambiente (POPE et al., 2016). A transmissão ocorre pelo contato direto entre cães infectados ou indireto através de fluidos corporais, como gotículas respiratórias, saliva, urina e fezes desses animais (GREENE e VANDEVELDE, 2012), permanecendo por algumas semanas ou até 17 meses nas excreções corporais (LANSZKI et al., 2021).

Os métodos diretos de diagnóstico para a identificação do CDV incluem técnicas sensíveis e específicas como a Reação em Cadeia pela Polimerase, precedida de Transcrição Reversa (RT - PCR), imunohistoquímica, teste imunoenzimático (ELISA) e imunofluorescência (IFA), isolamento viral, teste soroneutralização (SN), imunocromatografia rápida (ATHANASIOU et al., 2018; BABALOLA et al., 2015; DI FRANCESCO et al., 2012).

Apesar da disponibilidade de vacinas como medida preventiva contra a cinomose, a eventual falha vacinal, pela interferência dos anticorpos maternos, a ausência de vacinação ou vacinação incompleta, favorecem a manutenção e circulação deste vírus na população canina (WILSON et al., 2014).

Considerando que o CDV impacta significativamente a saúde dos cães domésticos, sendo eles os principais hospedeiros reservatórios, na interface com a vida selvagem, objetivou-se com esse estudo demonstrar as características epidemiológicas, clínicas e hematológicas, além de possíveis coinfeções associadas à infecção por esse vírus nesses animais.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Essa pesquisa, longitudinal prospectiva, foi conduzida com dados dos 884 animais suspeitos de infecção pelo CDV, diagnosticados por RT-qPCR, realizada pelo Laboratório de Investigação Etiológica Veterinária da Universidade Federal de Uberlândia (UFU) (LIVET UFU). Os animais foram atendidos no Hospital Veterinário da UFU (HOVET-UFU), no período de maio de 2021 a junho de 2022. Os dados epidemiológicos e clínicos representando as variáveis desse estudo, como sexo, idade, época do ano em que ocorreu o atendimento, sinais clínicos, histórico vacinal e infecções concomitantes foram obtidos através do Sistema para Gestão de Clínicas Veterinárias e Petshops (SIMPLESVET) e anotados em planilhas no Microsoft Excel.

Dados hematológicos, tais como hemácia, hemoglobina, volume globular (VG), volume globular médio (VGM), hemoglobina globular média (HGM), concentração da hemoglobina corpuscular média (CHGM), amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos (RDW), leucócitos, bastonetes, eosinófilos, basófilos, monócitos, linfócitos e plaquetas e fosfatase alcalina também foram tabulados. Os exames foram realizados no Laboratório Clínico Veterinário (LCVET) do HOVET- UFU.

O sexo dividiu-se em macho e fêmea. Para a variável idade, dividiu-se os animais em quatro grupos (até 4 meses), (5-11 meses), (12-72 meses) e (acima de 73 meses), seguindo o padrão de distribuição usado por Martins e colaboradores (2020). Para a época do ano em que ocorreu o atendimento, classificou-se em estações, divididas em outono (20 de mar - 21 jun), inverno (22 de jun - 21 set), primavera (22 de set - 20 dez) e verão (21 de dez - 19 mar). Quanto ao tipo de infecção, os animais que não desenvolveram doença foram classificados como assintomáticos. Classificou-se como infecção sistêmica, as manifestações como anorexia, sinais do trato respiratório, conjuntivite, depressão, vômito e diarreia. Fizeram parte de acometimento neurológico, sinais como convulsão, ataxia, mioclonia, paresia, paralisia em membros e tremor (AMUDE et al., 2007). O histórico vacinal estabeleceu-se em completo, quando os animais receberam todas as doses seguindo as recomendações da WSAVA (DAY et al., 2016) ou incompleto.

Realizou-se um levantamento dos dados climáticos como temperatura, umidade e pluviosidade, de todos os meses que fizeram parte deste estudo, calculando a média dos valores registrados por todas as Estações Meteorológicas em Uberlândia. Os registros foram obtidos do Instituto Nacional de Meteorologia (INMET). Disponíveis em (<https://tempo.inmet.gov.br/TabelaEstacoes/A001>).

Os dados foram avaliados a partir de análise descritiva. Para comparar, especificamente, as percentagens de faixa etária, tipos de infecção e período do ano em que ocorreu a infecção, utilizou-se o Teste de Comparação Múltipla entre Proporções ($P \leq 0,05$) (BIASE e FERREIRA, 2011). Usou-se o número total de animais suspeitos, (884 cães), para determinar a prevalência da infecção nos períodos do ano. Os programas estatísticos utilizados foram SPSS e R (IBM, 2013).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao analisar as características da infecção pelo CDV nos 15,4% (137/884) cães positivos, dos 884 animais suspeitos de infecção pelo CDV, foi possível observar que 53% (72/137) eram machos e 47% (65/137) fêmeas. Sonne e colaboradores (2009), encontraram uma percentagem semelhante, 59,26% (32/54) de machos afetados, e de acordo com eles, esse percentual relacionava-se com a quantidade de animais desse gênero na região estudada. Já Martins e colaboradores (2020), relataram 53% (47/90) de fêmeas infectadas. Estudos epidemiológicos no Brasil não mostraram diferença estatística significativa entre os sexos (HEADLEY et al., 2012; HEADLEY et al., 2000).

Em relação à faixa etária, os animais com 12 a 72 meses representaram a maioria dos positivos para o CDV, 45,26% (62/137), estatisticamente diferente em relação aos grupos de até 4 meses e 5 à 11 meses ($p \leq 0,05$). A menor ocorrência da infecção foi em filhotes de até 4 meses, 3,65% (5/137), mostrando diferença estatística com os animais acima de 72 meses ($p \leq 0,05$) (Tabela 1). Esses resultados corroboram os achados de Martins e colaboradores (2020), que obtiveram 45% (41/90) de cães infectados com idade de 12 a 72 meses e 11% (10/90) nas idades de 2 até 4 meses. Entende-se que, no Brasil, grande parte da população canina não é domiciliada ou semi-domiciliada e poucos são vacinados, tornando-os expostos ao vírus quando mais velhos (HEADLEY et al., 2009; GREENE e VANDEVELDE, 2012; DAY et al., 2016). Apesar disso, a literatura descreve uma maior suscetibilidade dos cães imaturos, relacionada ao declínio dos anticorpos maternos (WILSON et al., 2014).

Tabela 1 - Frequência do vírus da cinomose canina em relação à idade dos cães diagnosticados pelo Laboratório de Investigação Etiológica Veterinária da Universidade Federal de Uberlândia - MG no período de maio de 2021 a junho de 2022

Variável	Faixa etária	Ocorrência
	Até 4 meses	3,65 % (5/137)
	5 - 11 meses	13,14% (18/137)
	12 - 72 meses	45,26% (62/137)
	acima de 72 meses	37,96% (52/137)

Quando avaliou-se os dados referentes à estação do ano em que ocorreu a infecção, constatou-se uma distribuição homogênea entre as percentagens, sem diferença estatística significativa ($p \geq 0,05$) (Tabela 2). Entretanto, o outono é marcado por pouca chuva e

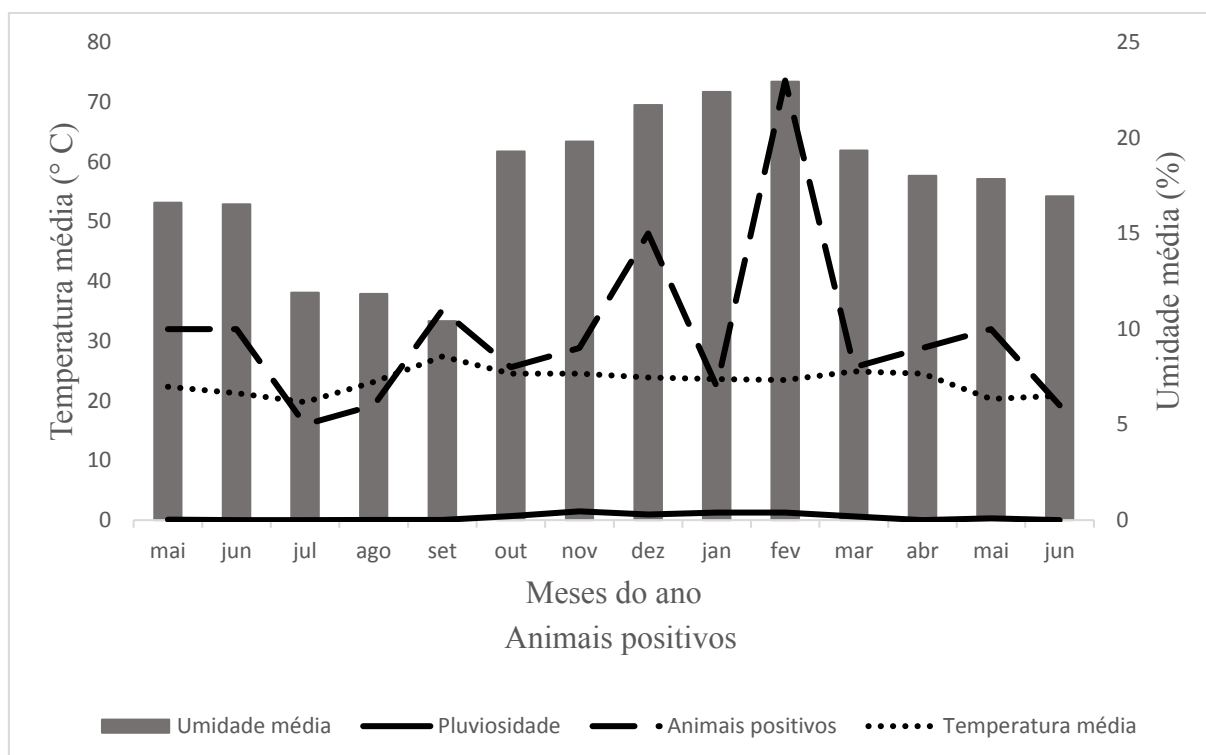
possibilidade de baixas temperaturas (INMET, 2022), e de acordo com Headley e Graça (2000), o frio pode ocasionar imunossupressão por estresse nos cães, principalmente em neonatos, tornando-os suscetíveis ao CDV. Além disso, esse vírus é pouco resistente ao ambiente, principalmente em temperaturas elevadas (GREENE e VANDEVELDE, 2012).

Tabela 2 - Prevalência sazonal do vírus da cinomose canina dos cães diagnosticados pelo Laboratório de Investigação Etiológica Veterinária da Universidade Federal de Uberlândia - MG Vet no período de maio de 2021 a junho de 2022

Variável	Estações	Prevalência
	Outono	4,3% (38/154)
	Inverno	3,8% (34/309)
	Primavera	3,8% (34/207)
	Verão	3,5% (31/214)
Total		15,4% (137/884)

Na pesquisa realizada em Belo Horizonte, 51% (46/90) dos cães positivos foram atendidos em meses quentes e úmidos (MARTINS, et al., 2020). Apesar da maior frequência no outono (frio e seco), ao analisar a Figura 1, que retrata a ocorrência mensal dos casos, constatou-se maior positividade no mês de fevereiro, 17% (23/137), que é caracterizado por elevada umidade (73,4%). Segundo Headley e Graça (2000), a primeira característica (umidade), diminui a possibilidade de dispersão das partículas virais, causando uma precipitação delas no ambiente, facilitando a transmissão.

Figura 1 – Distribuição dos registros climatográficos de acordo com a ocorrência mensal de casos de cinomose dos cães diagnosticados pelo Laboratório de Investigação Etiológica Veterinária da Universidade Federal de Uberlândia - MG no período de maio de 2021 a junho de 2022



Fonte: INMET, 2022

No que diz respeito à vacinação, observou-se que 92% (126/137) dos animais não completaram o protocolo vacinal, dentre esses, 16,79% (23/137) eram filhotes, sendo 3,64% (5/137) até 4 meses, justificando a baixa cobertura vacinal desse grupo. Isso pois, segundo Day et al., 2016, as vacinas devem ser administradas até que os cães completem 16 semanas de idade ou mais. Desde 1950, as vacinas vivas modificadas foram produzidas e comercializadas, e o seu uso ajudou a manter a doença sob controle (MAC LACHLAN et al., 2011). No presente estudo, evidenciou-se que a ocorrência da infecção foi 11 vezes maior em cães não vacinados.

Neste estudo, 97,08% (133/137) dos animais apresentaram sinais clínicos, e destes, 51,09% (70/137) tiveram manifestações clínicas sistêmicas e neurológicas, 36,50% (50/137) apenas sinais clínicos sistêmicos e 9,49% (13/137) desenvolveram somente alterações neurológicas. Já Martins e colaboradores (2020), encontraram maior ocorrência de infecção neurológica, 84,4% (76/90). Havia 2,92% (4/137) de animais assintomáticos no momento do teste, esse último grupo passou por atendimento pelos motivos de resgate, fratura de pelve, consulta oncológica e contactante positivo. Headley e colaboradores (2015), encontraram que a maioria dos animais apresentou mais de uma manifestação clínica sistêmica, e destes, 86,7% (13/15) apresentaram sinais neurológicos. Pesquisas sobre a patogenia da infecção por CDV e

suas interações com a célula hospedeira, demonstram que há uma infecção primária, que subsequentemente, pode progredir dependendo, principalmente, da virulência da cepa, idade e estado imunológico do hospedeiro (GREENE e VANDEVELDE, 2012). A viremia secundária pode implicar na disseminação do vírus para vários tecidos, assim como para o SNC (BEINEKE et al., 2009). O acometimento desse último sistema caracteriza uma complicação, que pode ocorrer em paralelo ou posterior a outras afecções de órgãos (VANDEVELDE e ZURBRIGGEN, 2005).

Sabe-se que o reconhecimento da molécula sinalizadora da ativação dos linfócitos, do inglês Signaling Lymphocyte Activation Molecule (SLAM), é importante para a infecção pelo CDV e responsável pela imunossupressão, marcada por leucopenia e inibição da atividade de proliferação de linfócitos (SAWATSKY, 2018). Na tabela abaixo foram descritas as medianas para cada variável do perfil hematológico dos cães estudados (Tabela 3). Apesar da literatura relatar queda em leucócitos e linfócitos, os valores de mediana dos 137 cães ficaram dentro da referência, $11,1 \times 10^3/\mu\text{L}$ e $1293 \mu\text{L}$, respectivamente. As alterações esperadas para a série vermelha do sangue são trombocitopenia e anemia, em neonatos infectados experimentalmente. No entanto, não são encontradas de maneira consistente em animais mais velhos ou com infecção espontânea (GREENE e VANDEVELDE, 2012). Foi possível observar que os valores medianos, para hemácias e hemoglobina ficaram no limite inferior, e para o volume globular, os cães ficaram abaixo do valor de referência, que são as variáveis que indicam anemia.

Tabela 3 – Valores medianos para as variáveis do eritograma e leucograma de casos de cinomose dos cães diagnosticados pelo Laboratório de Investigação Etiológica Veterinária da Universidade Federal de Uberlândia - MG no período de maio de 2021 a junho de 2022

Eritograma	Mediana	Valor de referência
Hemácias ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	5, 5	5,5 - 8,5
Hemoglobina (g/dL)	12,0	12,0 - 18,0
Volume Globular (%)	35,0	37 - 55
VCM (fL)	65,0	60 - 77
HCM (pg)	22,0	21,9 - 26,3
CHGM (%)	34,0	31 - 35
RDW (%)	13,0	13,2 - 19,1
Leucograma		
Leucócitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	9,0	6,000 - 17,000
Bastões (μL)	100	0 - 300
Eosinófilos (μL)	100	100 - 1250
Basófilos (%)	3	Raros
Monócitos (%)	639	150 - 1350
Linfócitos (μL)	1293	1000 - 4800
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	1096	200,000 - 500,000

Fonte: WEISS e WARDROPS (2010)

Os valores de mediana para os exames bioquímicos estão descritos na Tabela 4.

Tabela 4 - Valores medianos para as variáveis bioquímicas de casos de cinomose dos cães diagnosticados pelo Laboratório de Investigação Etiológica Veterinária da Universidade Federal de Uberlândia - MG no período de maio de 2021 a junho de 2022

Variável	Mediana	Referência
Ureia (mg/dL)	38,0	21 - 59,9
Creatinina (mg/dL)	1,0	0,5 - 1,5
Alanina Aminotransferase (ALT) (U/L)	50,0	21 - 102
Albumina (g/dL)	3,0	2,6 - 3,3
Fosfatase Alcalina (U/L)	97,0	20 - 156

Fonte: KANEKO, J. J. Clinical Biochemistry of Domestic Animals (2008)

Não foram observadas alterações bioquímicas nos dados registrados, assim como relatado por Willi e colaboradores (2015). De acordo com a literatura, pode ocorrer diminuição de albumina, nos animais adultos infectados por CDV (GREENE e VANDEVELDE, 2012).

Como consequência da infecção sistêmica causada pelo CDV, e possível imunossupressão, os animais podem adquirir doenças secundárias, como por exemplo, as transmitidas por vetores. Greene e Vandeveld (2012), descrevem que infecções concomitantes com *Toxoplasma gondii* ou *Neospora caninum* causam disfunção do neurônio motor inferior. Nesse estudo, dos 35 cães que foram testados para outros patógenos, sete apresentavam infecção por *Ehrlichia canis*, cinco foram diagnosticados com *Babesia* spp., dois estavam com ambas as infecções e apenas um animal infectado pelo parvovírus. Em um surto de cinomose, em 15 cães importados da Hungria para a Suíça, dois eram coinfectados por *Babesia* spp, nenhum teve resultado para *Ehrlichia canis* e 12 testaram negativo na PCR para parvovírus (WILLI et al., 2015). Uma pesquisa realizada no Brasil, por Moretti e colaboradores (2006), demonstrou infecção concomitante com *Toxoplasma gondii* e *Ehrlichia* spp. em cães de Botucatu/SP.

4 CONCLUSÃO

Esta pesquisa demonstrou que a infecção pelo CDV acometeu animais de ambos os sexos, diferentes faixas etárias e esteve presente em todas as estações do ano. Foi possível elucidar que a maioria dos cães não apresentavam o protocolo vacinal completo. Grande parte dos animais apresentaram sinais neurológicos, e em média, não apresentaram alterações hematológicas e bioquímicas significativas.

REFERÊNCIAS

- AMUDE A; ALFIERI A; ALFIERI A. Achados clinicopatológicos em cães com encefalomielite da cinomose apresentados sem sinais característicos da doença. **Res Vet Sci.** 82 :416–422, 2007.
- ATHANASIOU et al., Avaliação de um ensaio de imunofluorescência direta e/ou citologia conjuntival para detecção do antígeno do vírus da cinomose canina. **Viral Immunology**, 31, 272-275, 2018.
- BABALOLA et al., Soropositividade do vírus da cinomose canina (cdv) em cães em Abeokuta, Nigéria. **Public Health Research**, 5, 109–119, 2015.
- BEINEKE A. et al., Pathogenesis and immunopathology of systemic and nervous canine distemper. **Vet Immunol Immunopathol.** Jan 15;127(1-2):1-18, 2009.
- BIASE, G.; FERREIRA, F. Comparações múltiplas e testes simultâneos para parâmetros binomiais de k populações independentes. 29 p. 549/4-570, 2011.
- DAY J. et al.; Compiled by the vaccination guidelines group guidelines group (VGG) of the world small animal veterinary association (WSAVA). **Journal of Small Animal Practice.** Vol 57. January 2016 • © 2016 WSAVA.
- DI FRANCESCO et al., Detecção por reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa hemi-nested e caracterização genética de cepas do tipo selvagem do vírus da cinomose canina em cães suspeitos de infecção . **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, 24, 107–115, 2012.
- GREENE, E.; VANDEVELDE, M. Canine distemper. In: Infectious disease of the dog and cat. Philadelphia: **Saunders Elsevier**, p.25-41, 2012.
- HEADLEY, A.; GRAÇA, L. Canine distemper: epidemiological findings of 250 cases. **Braz. J. Res. Anim. Sci.**, v.37, p.136-140, 2000.
- HEADLEY, A. et al. Molecular detection of canine distemper virus and the immunohistochemical characterization of the neurologic lesions in naturally occurring old dog encephalitis. **J. Vet. Diagn. Invest.**, v.21, p.588-597, 2009.
- HEADLEY, A. et al. Epidemiological features and the neuropathological manifestations of canine distemper virus-induced infections in Brazil: a review. **Semin. Ciênc. Agr.**, v.33, p.1945-1978, 2012.
- HEADLEY, A. et al.. Molecular detection and phylogenetic relationship of wild-type strains of canine distemper virus in symptomatic dogs from Uberlândia, Minas Gerais. **Arquivo**

Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, v. 67, n. Arq. Bras. Med. Vet. Zootec., 2015.

IBM Corp. Lançado em 2013. IBM SPSS Statistics para Windows, Versão 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.

ICTV. International Committee on Taxonomy of Viruses. Virus Taxonomy 2021. Disponível em: https://ictv.global/taxonomy/taxondetails?taxnode_id=202101613 . Acesso em: 24 jan. 2023.

INMET. Instituto Nacional de Meteorologia. Tabela de dados das Estacoes. Disponível em: <https://tempo.inmet.gov.br/TabelaEstacoes/A001>. Acesso em: 13 fev. 2023.

KANEKO, J. et al. Clinical biochemistry of domestic animals. 6.ed. New York: **Academic**, 896p, 2008.

KOUTINAS, F. et al. Histopatologia e imuno-histoquímica da hiperqueratose induzida pelo vírus da cinomose canina (doença da almofada dura) em cães com cinomose natural. **Veterinario. Patol.** 41 :2-9. doi: 10.1354/vp.41-1-2, 2004.

LAMB, A.; PARKS, D. Paramyxoviridae: the viruses and their replication. In: KNIPE, D.M., HOWLEY, P.M. **Fields Virology**. 5 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. cap. 41, p. 1449-1485, 2007.

LANSZKI Z, et al., Prolonged Infection of Canine Distemper Virus in a Mixed-Breed Dog. **Vet Sci.** Apr 11, 2021

MACLACHLAN, N. et al., Dubovi E., Fenner F. *Fenner's Veterinary Virology*. 4ª edição. **Imprensa Acadêmica**; Boston, MA, EUA: Paramyxoviridae; págs. 299–325, 2011.

MARTELLA, V. et al., Genotipagem de cepas do vírus da cinomose canina circulantes no Brasil de 2008 a 2012. **Virus Res**, 2014.

MARTINEZ-GUTIERREZ, M.; RUIZ-SAENZ, J. Diversidade de hospedeiros suscetíveis na infecção pelo vírus da cinomose canina: Uma revisão sistemática e síntese de dados. **Veterinário BMC. Res**, 2016.

MARTINS, C. et al. Características epizootiológicas da infecção natural pelo vírus da cinomose canina em Belo Horizonte. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. v. 72, n. 03, 2020.

MORETTI, A. et al., Toxoplasma gondii genotyping in a dog co-infected with distemper virus and ehrlichiosis rickettsia. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**. São Paulo, v. 48, n. 6, p. 359-363, 2006.

POPE, P. et al., Caracterização de um novo vírus da cinomose canina que causa doenças na vida selvagem. **J. Vet. diag. Investigar**, 2016.

RENDON-MARIN S. et al., Tropism and molecular pathogenesis of canine distemper virus. **Virol J.** Mar 7, 2019.

RUDD, A. et al., O vírus da cinomose canina usa tanto a via anterógrada quanto a via hematogênica para neuroinvasão. **J. Virol**, 2006.

SONNE, L. et al., Achados patológicos e imunohistoquímicos em cães infectados naturalmente pelo vírus da cinomose canina. **Pesqui. Vet. Bras.**, v.29, p.143-149, 2009.

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

WEISS, D.J.; WARDROP, K.J. (Eds). Schalm's veterinary hematology. 6.ed. Ames: Wiley-Blackwell, 1206p, 2010.

WILLI, B et al., Clinical and molecular investigation of a canine distemper outbreak and vector-borne infections in a group of rescue dogs imported from Hungary to Switzerland. **BMC Vet Res.** Jul 16, 2015.

WILSON, S. et al., Influência de anticorpos de origem materna em cães de 6 semanas de idade para a eficácia de uma nova vacina para proteger cães contra desafio virulento com vírus da cinomose canina, adenovírus ou parvovírus. **Trials in Vaccinology**, 2014.