

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

BIANCA CAROLINE SOUZA SILVA

NEUROPATOLOGIA DA CINOMOSE: REVISÃO DE LITERATURA

BOTUCATU

2024

Bianca Caroline Souza Silva

NEUROPATOLOGIA DA CINOMOSE: REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Residência em Medicina Veterinária apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP, para obtenção do título de Residente em Medicina Veterinária.

Área de Concentração: Enfermidades Infecciosas dos Animais

Preceptor: Prof. Titular Antonio Carlos Paes

BOTUCATU

2024

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Silva, Bianca Caroline Souza.

Neuropatogenia da cinomose : revisão de literatura /
Bianca Caroline Souza Silva. - Botucatu, 2024

Trabalho acadêmico (residência - Enfermidades
Infecciosas dos Animais) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina
Veterinária e Zootecnia

Orientador: Antonio Carlos Paes

Capes: 50502034

1. Cinomose. 2. Desmielinização. 3. Encefalite. 4.
Neuropatologia.

Palavras-chave: Cinomose; Desmielinização; Encefalite;
Neuropatologia.

Para minha família infecciosa, por me acompanharem na confecção de limonadas com os limões que a vida na clínica oferece.

E também para os meus pais, apesar de eles não acharem que o Pinterest vai me transformar em uma chefe de cozinha.

SILVA, BIANCA CAROLINE SOUZA., *Neuropatogenia da Cinomose: Revisão de Literatura*, 2024, 21p. Trabalho de conclusão da residência em Medicina Veterinária (área de concentração: Enfermidades Infecciosas dos Animais) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

RESUMO

O vírus da cinomose (VDC) é altamente contagioso, pertencente à família Paramyxoviridae, gênero Morbillivirus, apresentando genoma de RNA não segmentado e codificação de oito proteínas. Essa infecção resulta em doença com altas taxas morbidade e mortalidade em populações suscetíveis. A transmissão ocorre principalmente por aerossóis e contato direto entre animais. Recém-infectados, muitas vezes assintomáticos, desempenham papel na persistência do vírus. A infecção se inicia no trato respiratório, seguida de replicação sistêmica. A entrada no sistema nervoso central (SNC) ocorre por diferentes vias, envolvendo ação das metaloproteinases da matriz na barreira hematoencefálica. A fase aguda da cinomose é marcada por imunossupressão e viremia, utilizando receptores como SLAM e nectina-4. Resposta imunológica eficaz elimina o vírus na maioria dos tecidos, mas desmielinização pode ocorrer, resultando em sinais neurológicos tardios. A infecção causa supressão imunológica complexa, envolvendo linfopenia, necrose medular e disfunção das células dendríticas. A persistência viral no SNC contribui para a fase crônica, com lesões desmielinizantes e resposta inflamatória. Em cães imunocompetentes, a encefalite multifocal, decorrente da cinomose, manifesta-se com hiperplasia de astrócitos e proliferação microglial, desencadeando desmielinização disseminada. A resposta imunomediada envolve anticorpos, citocinas e TNF, contribuindo para a perda de mielina e inflamação grave no estágio crônico. A cinomose canina, com sua complexa interação entre vírus, resposta imunológica e evolução neuropatológica, representa um desafio clínico significativo. O entendimento desses mecanismos é crucial para estratégias terapêuticas e preventivas.

Palavras-chave: *cinomose; neuropatologia; encefalite; desmielinização.*

SILVA, BIANCA CAROLINE SOUZA., *Neuropathogenesis of Canine Distemper: A Literature Review*, 2024, 21p. Trabalho de conclusão da residência em Medicina Veterinária (área de concentração: Enfermidades Infecciosas dos Animais) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

ABSTRACT

The canine distemper virus (CDV) is highly contagious, belonging to the Paramyxoviridae family, Morbillivirus genus, with a non-segmented RNA genome encoding eight proteins. This infection leads to a disease with high morbidity and mortality rates in susceptible populations. Transmission primarily occurs through aerosols and direct contact between animals, with newly infected individuals often being asymptomatic and playing a role in virus persistence. The infection initiates in the respiratory tract, followed by systemic replication. Entry into the central nervous system (CNS) involves various pathways, including matrix metalloproteinases at the blood-brain barrier. The acute phase is characterized by immunosuppression and viremia, utilizing receptors such as SLAM and nectin-4. An effective immune response eliminates the virus in most tissues, but demyelination may occur, resulting in late neurological signs. The infection induces complex immunosuppression, involving lymphopenia, medullary necrosis, and dendritic cell dysfunction. Viral persistence in the CNS contributes to the chronic phase, featuring demyelinating lesions and inflammatory response. In immunocompetent dogs, distemper-induced multifocal encephalitis manifests with astrocyte hyperplasia and microglial proliferation, triggering widespread demyelination. The immune-mediated response includes antibodies, cytokines, and TNF, contributing to myelin loss and severe inflammation in the chronic stage. Canine distemper, with its intricate interplay between the virus, immune response, and neuropathological evolution, poses a significant clinical challenge. Understanding these mechanisms is crucial for therapeutic and preventive strategies.

Key words: *canine distemper; neuropathology; encephalitis; demyelinating.*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. REVISÃO DE LITERATURA	8
2.1 Etiologia	8
2.2 Neuropatogenia.....	9
3. CONCLUSÃO.....	16
4. BIBLIOGRAFIA.....	17

1. INTRODUÇÃO

O vírus da cinomose (VDC) é reconhecido como um patógeno altamente infectocontagioso, membro da família *Paramyxoviridae*, essa infecção resulta em doença com altas taxas morbidade e mortalidade em populações suscetíveis (WILKES, 2023).

Apesar da eficaz implementação da vacinação em cães domésticos, observa-se um aparente aumento na taxa de incidência e a expansão da área geográfica afetada pelo vírus da cinomose nas últimas décadas; além disso relatos sugerem inclusive a ocorrência de manifestações clínicas da doença em animais vacinados (MARTELLA; ELIA; BUONAVOGLIA, 2008). Adicionalmente, a distribuição mundial do vírus influenciou a ampliação de espécies suscetíveis, incluindo canídeos selvagens, animais marinhos, felinos, carnívoros de pequeno porte, ursos e primatas não humanos, o alcance diversificado de hospedeiros destaca uma crescente preocupação acerca da disseminação e do potencial impacto do vírus (VIANA et al., 2015).

A interação de cães domésticos com a fauna selvagem é reconhecida como um possível contribuinte para a propagação do vírus da cinomose. No entanto, extensão da contaminação dos animais selvagens e o papel específico dos animais domésticos no processo da disseminação ainda não foi completamente compreendido (DUQUE-VALENCIA et al., 2019; MARTINEZ-GUTIERREZ; RUIZ-SAENZ, 2016). Desde 1989, epidemias naturais em primatas não humanos foram reportadas na China e Japão, envolvendo coletivamente mais de 10.000 animais e resultando em taxas de letalidade variando de 5% a 30% (DE VRIES et al., 2014). Esses surtos destacaram o potencial zoonótico do vírus da cinomose caninas, previamente considerado improvável (MARTINEZ-GUTIERREZ; RUIZ-SAENZ, 2016). A transmissão do vírus para primatas sem a imunidade contra morbilivírus demonstra que esse risco, anteriormente considerado teórico, agora representa uma preocupação mais concreta (DE VRIES et al., 2014).

Na área de saúde única, as doenças infecciosas emergentes representam uma das questões mais urgentes (MCCARTHY; SHAW; GOODMAN, 2007). Embora a cinomose atualmente seja considerada rara em muitos países, sua presença endêmica persiste em nações como o Brasil, e mesmo em locais onde a doença é classificada como controlada, a possibilidade de reemergência permanece presente (MEGID; RIBEIRO; PAES, 2016). Atentando-se para o fato que os cães domésticos são os principais hospedeiros da cinomose canina, compreender a dinâmica da doença nessa população trona-se essencial para planejamento e implantação de estratégias de controle (KAPIL; YEARY, 2011). Dessa forma, este trabalho visa revisar os principais aspectos da patogenia da doença, com foco especial na neuropatogenia.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Etiologia

O vírus da cinomose (VDC) é classificado como um agente patogênico altamente infectocontagioso, pertencente à família Paramyxoviridae, gênero Morbillivirus. Trata-se de um vírus de RNA de cadeia única e não segmentado, apresentando um diâmetro de 150 nm e sendo envelopado. Com uma fita simples, seu genoma contém 15.690 nucleótidos ao longo do comprimento e codifica oito proteínas (RENDON-MARIN et al., 2019a). A estrutura genômica do vírus da cinomose (VDC) abrange seis proteínas estruturais cruciais para os processos de replicação e ciclo viral. Denominadas nucleoproteína (N), fosfoproteína (P), polimerase grande (L), proteína de membrana (M), hemaglutinina (H) e proteína de fusão (F), essas proteínas são organizadas linearmente e separadas por regiões não codificantes (KARKI; RAJAK; SINGH, 2022; PESERICO et al., 2019).

O patógeno, encapsulado pela nucleoproteína (N) atua como modelo para transcrição e replicação, conduzido pela polimerase viral (L) juntamente com o cofator fosfoproteína (P), constituindo assim o complexo ribonucleoproteico (RNP). O envelope viral, por sua vez, contém glicoproteínas de superfície, hemaglutinina (H) e proteína de fusão (F), além de uma proteína de membrana (M) que coordena a entrada do vírus no hospedeiro. A proteína H é a responsável pela ligação ao receptor, enquanto a proteína F facilita a fusão das duas membranas; por sua vez, a proteína M media a entrada do RNP viral no citoplasma. (PRATAKPIRIYA et al., 2012a; VON MESSLING et al., 2001a).

Adicionalmente às estruturas mencionadas, o gene P assume o papel de codificar duas proteínas não estruturais, V e C, que funcionam como proteínas acessórias reguladoras da resposta imunológica do hospedeiro e potencializam a replicação. Especificamente, a proteína V é um fator de virulência envolvido na modulação da resposta imunológica inata. Enquanto a proteína C é um cofator de polimerase necessário para a síntese contínua do RNA viral, impossibilitando o desenvolvimento de moléculas de RNA de dupla fita que ativam a resposta imune inata (WILKES, 2023).

Assim como em outros membros da família Paramyxoviridae, as glicoproteínas H e F desempenham um papel crucial na determinação da fusogenicidade do agente viral. A glicoproteína H, com variação de até 10% entre as cepas de cinomose, destaca-se como o principal fator determinante da fusogenicidade e tropismo viral. Ao interagir eficientemente com diversas proteínas e componentes da superfície celular, a proteína H indica habilidade em facilitar a permeabilidade entre as membranas virais e celulares durante a infecção (VON

MESSLING et al., 2001b).

A classificação das cepas do vírus da cinomose, baseadas nas sequências do gene H, revelou a presença de pelo menos 21 linhagens genéticas distintas (ECHEVERRY-BONILLA et al., 2022). Embora haja variações genéticas entre as cepas, do ponto de vista sorológico elas são consideradas homogêneas (SYKES, 2017). Contudo, as mutações podem influenciar a evolução das estripes de cinomose, potencialmente conduzindo à adaptação do vírus a novos hospedeiros ou amplificando sua virulência (VAN et al., 2023).

2.2 Neuropatogenia

Assim como todos os Morbillivirus, o vírus da cinomose canina é altamente contagioso, taxas de morbidade e mortalidade de 90 – 95% não são consideradas incomuns em populações suscetíveis (DEMERS et al., 1994; WILKES, 2023). Em cães domésticos, a infecção ocorre predominantemente por meio de aerossóis ou gotículas contaminadas, disseminando-se através de secreções nasais, oculares ou orais, bem como excretas fecais e urinárias. Considerando que a viabilidade viral é limitada a um breve intervalo, aproximadamente de 20 minutos a 3 horas em tecidos e exsudatos em condições ambientais, o contato direto entre animais suscetíveis e infectados é a principal via de transmissão (LOOTS et al., 2017) (MARTINEZ-GUTIERREZ; RUIZ-SAENZ, 2016). Fêmeas em fase de viremia representam um cenário crítico possibilitam a transmissão transplacentária, o que pode ter impacto na disseminação do vírus entre gerações (MEGID; RIBEIRO; PAES, 2016). Essenciais para dinâmica da cinomose, os recém infectados, ainda em fase subclínica ou assintomáticos, desempenham um papel essencial na persistência do vírus na população canina (SYKES, 2017).

Ao infectar o hospedeiro por meio das vias nasal ou oral, o vírus da cinomose direciona sua ação primária as células do epitélio do trato respiratório superior. Nas primeiras 24 horas, ocorre a multiplicação nos macrófagos e disseminação por via linfática, para tonsilas e linfonodos brônquicos, causando uma linfopenia marcante e imunossupressão persistente (VANDEVELDE; ZURBRIGGEN, 2005a). No intervalo de 2 a 4 dias, há o aumento de partículas virais nas tonsilas, linfonodos retrofaríngeos e bronqueais (MEGID; RIBEIRO; PAES, 2016). No decorrer de 4 a 6 dias todo o sistema linfoide está infectado e acontece replicação viral na mucosa gastrointestinal, células de Képffer, medula óssea, timo, baço e células mononucleares ao redor dos vasos pulmonares e bronquiais resultado uma reação sistêmica caracterizada por leucopenia e hipertermia (LOOTS et al., 2017a). Em um intervalo de uma semana, o vírus induz uma deterioração do sistema imunológico, apresentando uma

proliferação exacerbada e disseminação generalizada por todo o organismo (VON MESSLING; MILOSEVIC; CATTANEO, 2004).

Na fase inicial da viremia, que abrange os primeiros 6 dias, o vírus da cinomose (CDV) utiliza dois principais receptores para replicação e disseminação no organismo: a molécula de ativação e sinalização linfocitária (SLAM) e a nectin-4 (poliovirus-receptor-like-4). O SLAM atua como receptor em células imunes presentes nos linfócitos T e B, células dendríticas e macrófagos. Por outro lado, a nectina-4 desempenha um papel na adesão celular, contribuindo para a organização de junções epiteliais e endoteliais em células hospedeiras (LOOTS et al., 2017). A disseminação, em conjunto com a apoptose dos linfócitos e alteração na maturação celular, possibilita a amplificação do vírus no sistema linfoide, resultado na segunda viremia. Essa segunda fase, ocorre aproximadamente entre o sexto e o nono dias após a infecção, durante a qual há uma infecção generalizada nas células epiteliais, resultando na eliminação viral por meio excreções e secreções corporais (WILKES, 2023).

A habilidade do vírus da cinomose canina de realizar a descarga viral durante a fase aguda, persistindo por até 90 dias após a infecção, mesmo quando os cães permanecem subclínicos, é fundamental para propagação da doença. Como um vírus envelopado, o CDV é vulnerável ao ambiente, permanecendo viável entre 20 minutos e 3 horas nos exsudatos em temperatura ambiente. É inativado pelo calor em 1 hora a 55°C e 30 minutos a 60°C, assim como pela radiação UV, éter, solventes lipídicos, dessecação, detergentes e agentes oxidativos. Torna-se instável em pH menor que 4,5, porém em temperaturas abaixo de zero pode sobreviver dias quando protegido por material orgânico (LOOTS et al., 2017a; MEGID; RIBEIRO; PAES, 2016; SYKES, 2017).

A evolução da doença depende da resposta humoral e celular do hospedeiro. Cães imunocompetentes, utilizam citotoxicidade mediado por células dependente de anticorpos (DEEM et al., 2000). Anticorpos neutralizantes específicos para CDV são detectados no soro e líquido cefalorraquidiano (LCR). Essa resposta imunológica resulta na eliminação do vírus na maioria dos tecidos, porém pode estar associada à desmielinização contínua, podendo ser responsável por desenvolvimento de sinais neurológicos em parte de animais várias semanas após a recuperação da infecção aguda (RUDD; CATTANEO; VON MESSLING, 2006a). Em cães com resposta imunológica fraca, a eliminação viral ocorre à medida que os títulos de anticorpos aumentam; no entanto, é possível o vírus infecte e persista por longos períodos em tecidos uveiais, neurônios e tegumentos, antes de ser completamente eliminado (MARTELLA; ELIA; BUONAVOGLIA, 2008).

Na fase aguda da cinomose, a infecção lítica de células TCD4⁺, devido ao seu papel na

indução e regulação do sistema imunológico, resulta na perda dessas células, associadas à atrofia de folículos secundários, influenciam o estado de imunossupressão do animal. Além disso, uma significativa infecção nas placas de Peyer e tonsilas compromete a resposta de anticorpos da mucosa (IgA), essenciais para proteção contra patógenos capazes de transpor as barreiras epiteliais (MEGID; RIBEIRO; PAES, 2016). Com a disseminação sistêmica do vírus no organismo, há possibilidade de ocorrência de infecções secundárias oportunistas (SYKES, 2013).

A supressão do sistema imune resulta de uma interação complexa de eventos no sistema imunológico. A linfopenia, a necrose das células hematopoiéticas na medula óssea e a disfunção das células dendríticas são fatores contribuintes fundamentais. A proteína viral V desempenha um papel crucial, antagonizando quase completamente mediadores inflamatórios como IFN- α , TNF- α , IL-6, IFN- γ e IL-2, promovendo replicação acelerada em células T e contribuindo significativamente para a imunossupressão. Além disso, a interação do vírus com os receptores em células dendríticas e células B resulta em apresentação de antígeno prejudicada, comprometendo a função das células T e impedindo as células B de se diferenciarem em células plasmáticas (SYKES, 2017).

A entrada do vírus no sistema nervoso pode se dar por diferentes vias. A ocorrência frequente de lesões perivasculares e subpiais, juntamente com a detecção do vírus nas células do plexo coroide e epêndima, sugere que o ingresso viral nas células cerebrais ocorre por meio do líquido cefalorraquidiano (LRC) (MEGID; RIBEIRO; PAES, 2016). Há evidências de uma possível infecção inicial em células endoteliais do sistema nervoso central, contribuindo para uma invasão neural antes mesmo do trânsito de leucócitos infectados (LEMPP et al., 2014). Uma explicação plausível para esse fenômeno é a função de nectin-4 como receptor para o vírus da cinomose, sendo expresso não apenas em células nervosas no cérebro, mas também em epitélias de diversos órgãos (PRATAKPIRIYA et al., 2012). Adicionalmente, considera-se uma possível via de invasão viral através do transporte axonal anterógrado da mucosa nasal, atravessando a lâmina crivosa até alcançar o bulbo olfatório. Entretanto, vale ressaltar que essa rota ainda não é confirmada em cães domésticos (GEISELHARDT et al., 2022). Considerando a rota principal, destaca-se a infecção de células mononucleares do sangue periférico, que atravessam a barreira hematoencefálica, liberando os vírus para infectar células epiteliais e endoteliais (RENDON-MARIN et al., 2019).

A entrada do vírus no SNC é um processo influenciado por diversos fatores, sendo identificada a participação crucial das metaloproteinases da matriz (MMP). Estas enzimas, controladas pelos inibidores teciduais de metaloproteinases da matriz (TIMP), desempenham

um papel essencial na quebra de componentes da membrana da barreira hematoencefálica (BHE), resultando no aumento de sua permeabilidade basal. Esse fenômeno favorece a migração de células inflamatórias para o interior do SNC, desencadeando a liberação de fator de necrose tumoral TNF-alfa, o qual contribui para a desintegração da bainha de mielina. A infecção viral acarreta alterações significativas na expressão de diversas MMPs e TIMPs, estabelecendo um desequilíbrio entre essas proteínas que se revela fundamental no início e na progressão das lesões no SNC. Este desequilíbrio, principalmente protagonizado por microglias/macrófagos e astrócitos, representa um elo crítico nos eventos patológicos. Simultaneamente, observa-se um aumento na regulação ou indução de citocinas pró-inflamatórias, estabelecendo uma relação entre a replicação viral no SNC, a produção de citocinas inflamatórias e a quantidade de MMP e TIMP (LEMPP et al., 2014; MEGID; RIBEIRO; PAES, 2016).

Cerca de duas semanas após a infecção, células infectadas são predominantemente identificadas nos espaços perivasculares do sistema nervoso central (SNC), no plexo coróide e na epêndima. Na terceira semana, observa-se a presença de células da glia e neurônios infectados na substância branca, marcando o início do processo de desmielinização nessa região. Após cinco semanas pós-infecção, neurônios e células da glia infectadas são identificados ao longo da substância branca e em determinadas regiões da substância cinzenta. É relevante notar que, em média, 10% dos animais sucumbem devido à encefalite aguda, uma vez que o sistema imunológico não consegue controlar eficazmente a progressão da doença (RUDD; CATTANEO; VON MESSLING, 2006).

Dentro do SNC, a propagação viral está sujeita à resposta imunológica do hospedeiro e à presença de anticorpos, uma vez que não é observada a presença de vírus no plasma após a produção de anticorpos neutralizantes. A formação de imunocomplexos pode facilitar a disseminação do vírus no endotélio vascular do SNC. Seja livre ou associado a plaquetas ou linfócitos, o vírus penetra nas células endodimárias do sistema ventricular, nas células do plexo coróide do quarto ventrículo e nas células endoteliais vasculares das meninges. No entanto, também foi sugerida uma disseminação direta pelas meninges da pia-máter. A viremia associada aos leucócitos é indicativa da principal fonte de infectividade hematogênica, complementando a sugestão de que o vírus pode invadir os tecidos cerebrais através do LCR (BEINEKE et al., 2009; MEGID; RIBEIRO; PAES, 2016).

Após a disseminação viral no sistema nervoso central (SNC), a sobrevivência de cães é geralmente improvável, embora alguns apresentem recuperação, manifestando sintomas neurológicos crônicos. A Leucoencefalite desmielinizante (LD) é comum na fase crônica,

afetando predominantemente o cerebelo e regiões periventriculares. Durante sua fase aguda, a replicação ocorre principalmente em astrócitos na substância branca, marcando-os como alvo principal (LEMPP et al., 2014). Os astrócitos, fundamentais para a homeostase do SNC e resposta a injúrias neurológicas, sofrem alterações fenotípicas e moleculares na LD causada pelo CDV, impactando o metabolismo e propriedades neurotóxicas. Essas mudanças podem afetar a captação de neurotransmissores e a homeostase da barreira sanguínea. Assim, as propriedades neurotóxicas dos astrócitos reativos na cinomose têm potencial para causar neurodegeneração, desmielinização e comprometer a remielinização. Evidências acumulativas sugerem que astrocitopatias, com função astrocitária comprometida e astrogliose mal adaptativa, são cruciais na patogênese de diversas doenças neurológicas inflamatórias (KLEMENS et al., 2019).

Além dos astrócitos, os antígenos virais são identificados em neurônios, células microgliais, assim como em células endoteliais, leptomeningeais e do plexo coroide. Surpreendentemente, no início da infecção, apenas uma pequena proporção de oligodendrócitos é afetada, e o vírus não desencadeia apoptose ou necrose nesses tipos celulares, sua ação é restrita a transcrição sem tradução viral, porém disfunção celular metabólica. No entanto, à medida que a doença progride, ocorre desmielinização dessas células, um processo que potencialmente pode resultar em morte celular por meio de apoptose, necrose ou outros mecanismos (SCHOBESBERGER M. et al., 1999).

Curiosamente, a detecção do antígeno viral diminui à medida que a doença progride, acompanhada por um aumento na resposta inflamatória. A redução do antígeno é atribuída ao mecanismo de persistência viral, no qual o vírus subsiste na substância branca, fora das áreas lesadas e inflamatórias, marcando a transição da doença para a fase crônica. A persistência do genoma viral está associada à diminuição na regulação dos genes responsáveis pela codificação de proteínas de membrana e superfície, resultando na redução de sua expressão celular. A estratégia de persistência viral na cinomose representa um obstáculo ou retardamento no reconhecimento pelo sistema imunológico, uma vez a disseminação não citolítica de nucleocapsídeos virais de célula para célula. Dessa forma, o CDV "supera" o sistema imunológico ao se espalhar rapidamente pela rede astrogliar usando um receptor glial ainda desconhecido. A "encefalite do cão idoso" é uma forma extremamente rara e mal caracterizada de cinomose, manifestada como uma panencefalite desmielinizante crônica progressiva (MEGID; RIBEIRO; PAES, 2016; SYKES, 2017).

Devido à imunossupressão, os sinais clássicos de inflamação estão ausentes em lesões agudas, apesar da presença de citocinas pró-inflamatórias. Isso resulta em respostas

imunológicas locais limitadas, com ativação e proliferação microglial, e ocasional formação de manguitos perivasculares, compostos principalmente por células T. As alterações neurológicas ocorrem devido à resposta inflamatória deficiente do organismo, refletindo-se em mudanças morfológicas nos neurônios, que indicam injúria neuronal, necrose e atrofia, às vezes, é observada neuronofagia. Dessa forma, a encefalite aguda é caracterizada pela lesão viral direta, com lesões na substância cinzenta causadas por infecção neuronal e necrose, podendo levar à polioencefalomalácia. Nas áreas de substância branca, as lesões são caracterizadas por danos mielínicos e replicação viral nas células da glia (MEGID; RIBEIRO; PAES, 2016; RUDD; BASTIEN-HAMEL; VON MESSLING, 2010).

Uma vez identificado no sistema nervoso central (SNC), o vírus desencadeia danos amplificados pela resposta imunológica local. A presença difusa de células CD8⁺ no parênquima cerebral, juntamente com a elevada atividade de IL-8 no líquido cefalorraquidiano (LCR), sugere que a ativação inicial das células da microglia desempenha um papel crucial. A expressão difusa de MHCII, responsável pela identificação do agente viral, resulta na elevação de IFN- γ . Adicionalmente, a regulação do MHC induz células microgliais a aumentarem a liberação de radicais livres de oxigênio reativos. Citocinas pró-inflamatórias são elevadas nas lesões, enquanto as anti-inflamatórias permanecem inalteradas. Na transição do estágio subagudo para o crônico da encefalite por CDV, observam-se infiltrações perivasculares de células mononucleares. Esse fenômeno ocorre à medida que os animais se recuperam da depleção linfóide generalizada, resultando em um aumento significativo nas populações de linfócitos T e B. Essas células induzem uma resposta imune humoral robusta, evidenciada pelo aumento de anticorpos neutralizantes do vírus intratecal. Os anticorpos, ao interagirem com macrófagos infectados nas lesões do SNC, desencadeiam sua ativação, acompanhada pela liberação de radicais livres de oxigênio reativos. Essa atividade pode levar à destruição adicional de células oligodendrogliais e mielina, caracterizando um mecanismo de "morte do inocente espectador". Assim, é crucial destacar que, nessa fase, a resposta do sistema imunológico, e não a interferência viral, é o mecanismo patogênico subjacente à desmielinização (SYKES, 2017).

O início das lesões desmielinizantes ocorre aproximadamente três semanas após a infecção, durante um período de imunossupressão intensa. A IL-1, ao estimular a proliferação de astrócitos, pode indicar o início das lesões agudas. Estas são caracterizadas pelo edema das lâminas de mielina com vacuolização da substância branca, fagocitose de mielina e astrogliose, coincidindo com a replicação viral nas células da glia. Em contraste, nas lesões subagudas, observa-se uma progressão da desmielinização com um estado esponjoso proeminente. Há um

aumento no número de astrócitos reativos, macrófagos, células microgliais e, ocasionalmente, células linfoides dispersas ao redor dos vasos sanguíneos (MEGID; RIBEIRO; PAES, 2016; SCHOBESBERGER et al., 2002).

Nas áreas de desmielinização, é possível observar uma quantidade limitada de oligodendrócitos infectados, apresentando alterações morfológicas. No entanto, essas células desempenham um papel crucial no processo de desmielinização dessas regiões, uma vez que as alterações morfológicas são precedidas por disfunção metabólica dessas células: a atividade da cerebrosídeo-sulfotransferase, uma enzima específica de oligodendrócitos, diminui de forma acentuada logo após a infecção. Essa enzima desempenha um papel essencial na formação e manutenção da mielina, crucial para a integridade do sistema nervoso. Isso resulta em uma redução na transcrição de genes relacionados à mielina nas células cerebrais infectadas. Estudos in vivo demonstraram que a infecção pelo CDV provoca uma regulação negativa intensa da transcrição do gene da mielina, culminando na perda completa dos sinais de hibridização in situ para PLP em oligodendrócitos em lesões desmielinizantes precoces (MEGID; RIBEIRO; PAES, 2016; VANDEVELDE; ZURBRIGGEN, 2005).

As lesões desmielinizantes crônicas ocorrem simultaneamente à recuperação do sistema imunológico e são caracterizadas pelo influxo de células inflamatórias mononucleares. Essas células inflamatórias se acumulam ao redor dos vasos sanguíneos, formando manguitos perivascularres, e invadem o parênquima. A reação inflamatória nessas lesões desmielinizantes pode levar à progressão do dano tecidual, frequentemente resultando em necrose do tecido. A evidência de autoimunidade não é incomum em infecções virais, com anticorpos antimielina podendo ser detectados no soro e no LCR. Um possível mecanismo para a desmielinização envolve a inflamação associada à síntese de anticorpos citotóxicos-dependentes, os quais podem induzir a desmielinização por meio da ação dos anticorpos. No entanto, essa reação provavelmente é um epifenômeno que não está primariamente envolvida no processo crônico de desmielinização (MEGID; RIBEIRO; PAES, 2016; MENDES AMUDE; ALCINDO ALFIERI; FERNANDES ALFIERI, 2006).

Outra possibilidade é a produção de anticorpos antimielina, como a fagocitose de fragmentos de mielina, principalmente por células da micróglia, induzindo a retirada desses fragmentos pelos macrófagos. Evidências experimentais fornecem suporte à hipótese da desmielinização na fase crônica, indicando a diminuição na produção de IL-1 por macrófagos e o aumento da prostaglandina E como resultado da infecção viral. A fagocitose, tanto dependente quanto independente de receptores de anticorpos de alta afinidade (FC), assim como a capacidade de liberar radicais livres oxigênio (ROS) e a atividade procoagulante dos

macrófagos, também são alteradas após a infecção. Considerando a relação entre o sistema de coagulação e as funções inflamatórias, a infecção pode desencadear o potencial destrutivo dos macrófagos (MEGID; RIBEIRO; PAES, 2016; MENDES AMUDE; ALCINDO ALFIERI; FERNANDES ALFIERI, 2006).

Em cães com um sistema imunológico desenvolvido e capazes de gerar respostas imunológicas, pode ocorrer encefalite multifocal. Inicialmente, caracteriza-se pela hiperplasia dos astrócitos e proliferação microglial em estruturas subpiais e subependimárias na substância branca. O antígeno fica restrito a poucos astrócitos, e a expressão do MHC é proeminente em todas as células da micróglia, desencadeando desmielinização contínua e disseminada pela infiltração mononuclear perivascular. Essa forma também está associada a uma concentração elevada de anticorpos antimielínicos, podendo ser uma resposta secundária ao processo inflamatório. Os anticorpos contra os epítomos virais interagem com macrófagos infectados no SNC, ativando-os com a liberação de ROS. Essa atividade pode resultar na destruição de oligodendrócitos e da bainha de mielina. Nesta fase da doença, nos infiltrados perivasculares são encontrados CD8+, CD4+, linfócitos B e citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6 e IL-12, indicando uma resposta imunomediada. A produção de TNF, responsável pelo processo de desmielinização pela destruição direta de oligodendrócitos, resulta na perda de mielina. Em conjunto com IL-1 e IL-6, o TNF é importante na indução de moléculas de adesão endotelial, sendo um requisito para a migração de células inflamatórias para o SNC e a progressão das lesões no estágio crônico, caracterizado por inflamação grave (MEGID; RIBEIRO; PAES, 2016).

3. CONCLUSÃO

Em síntese, a cinomose, apesar de ser objeto de estudo ao longo de anos, ainda apresenta desafios consideráveis na delimitação abrangente de todos os mecanismos envolvidos em sua patogenicidade. A complexidade da interação entre o vírus, o hospedeiro e as diferentes cepas evidenciam a necessidade de uma compreensão mais profunda sobre como as mutações influenciam a patogenia da doença. Ao desvendar esses intrincados mecanismos, estabelecemos uma base crucial para o desenvolvimento de terapias efetivas que possam abordar, de maneira mais precisa, os diversos aspectos da cinomose. O contínuo aprimoramento desse entendimento não apenas amplia nossa visão sobre a enfermidade, mas também representa um passo essencial na direção de estratégias terapêuticas mais direcionadas e, conseqüentemente, na busca pela resolução eficaz desse desafio clínico significativo.

4. BIBLIOGRAFIA

BEINEKE, A. et al. **Pathogenesis and immunopathology of systemic and nervous canine distemper. Veterinary Immunology and Immunopathology**, 15 jan. 2009.

DE VRIES, R. D. et al. Measles Vaccination of Nonhuman Primates Provides Partial Protection against Infection with Canine Distemper Virus. **Journal of Virology**, v. 88, n. 8, p. 4423–4433, 15 abr. 2014.

DEEM, S. L. et al. CANINE DISTEMPER IN TERRESTRIAL CARNIVORES: A REVIEW. **Source: Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, v. 31, n. 4, p. 441–451, 2000.

DEMERS, G. W. et al. **Canine distemper " virus-a morbillivirus in search of new hosts?Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.** [s.l.] Cambridge University Press 50, 1994.

DUQUE-VALENCIA, J. et al. **Evolution and interspecies transmission of canine distemper virus—an outlook of the diverse evolutionary landscapes of a multi-host virus. VirusesMDPI AG**, , 1 jul. 2019.

ECHEVERRY-BONILLA, D. F. et al. The First Report and Phylogenetic Analysis of Canine Distemper Virus in Cerdocyon thous from Colombia. **Viruses**, v. 14, n. 9, 1 set. 2022.

GEISELHARDT, F. et al. Neuropathologic and molecular aspects of a canine distemper epizootic in red foxes in Germany. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, 1 dez. 2022.

KAPIL, S.; YEARY, T. J. **Canine Distemper Spillover in Domestic Dogs from Urban Wildlife. Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, nov. 2011.

KARKI, M.; RAJAK, K. K.; SINGH, R. P. **Canine morbillivirus (CDV): a review on current status, emergence and the diagnostics. VirusDiseaseSpringer**, , 1 set. 2022.

KLEMENS, J. et al. Neurotoxic potential of reactive astrocytes in canine distemper demyelinating leukoencephalitis. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, 1 dez. 2019.

LEMPP, C. et al. New aspects of the pathogenesis of canine distemper leukoencephalitis. **Viruses**, v. 6, n. 7, p. 2571–2601, 2 jul. 2014.

LOOTS, A. K. et al. **Advances in canine distemper virus pathogenesis research: A wildlife perspective. Journal of General VirologyMicrobiology Society**, , 1 mar. 2017a.

LOOTS, A. K. et al. **Advances in canine distemper virus pathogenesis research: A wildlife perspective. Journal of General VirologyMicrobiology Society**, , 1 mar. 2017b.

MARTELLA, V.; ELIA, G.; BUONAVOGLIA, C. **Canine Distemper Virus. Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, jul. 2008.

MARTINEZ-GUTIERREZ, M.; RUIZ-SAENZ, J. Diversity of susceptible hosts in canine distemper virus infection: A systematic review and data synthesis. **BMC Veterinary**

Research, v. 12, n. 1, 12 maio 2016.

MCCARTHY, A. J.; SHAW, M. A.; GOODMAN, S. J. Pathogen evolution and disease emergence in carnivores. **Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 274, n. 1629, p. 3165–3174, 22 dez. 2007.

MEGID, J.; RIBEIRO, M. G.; PAES, A. C. Cinomose. Em: **Doenças Infecciosas em animais de produção e de companhia**. 1. ed. ed. [s.l: s.n.]. p. 560–579.

MENDES AMUDE, A.; ALCINDO ALFIERI, A.; FERNANDES ALFIERI, A. THE NERVOUS FORM OF CANINE DISTEMPER. **Veterinaria e Zootecnia**, v. 13, n. 2, p. 125–136, 2006.

PESERICO, A. et al. Diagnosis and characterization of canine distemper virus through sequencing by MinION nanopore technology. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, 1 dez. 2019.

PRATAKPIRIYA, W. et al. Nectin4 Is an Epithelial Cell Receptor for Canine Distemper Virus and Involved in Neurovirulence. **Journal of Virology**, v. 86, n. 18, p. 10207–10210, 15 set. 2012a.

PRATAKPIRIYA, W. et al. Nectin4 Is an Epithelial Cell Receptor for Canine Distemper Virus and Involved in Neurovirulence. **Journal of Virology**, v. 86, n. 18, p. 10207–10210, 15 set. 2012b.

RENDON-MARIN, S. et al. **Tropism and molecular pathogenesis of canine distemper virus**. **Virology Journal**BioMed Central Ltd., , 7 mar. 2019a.

RENDON-MARIN, S. et al. **Tropism and molecular pathogenesis of canine distemper virus**. **Virology Journal**BioMed Central Ltd., , 7 mar. 2019b.

RUDD, P. A.; BASTIEN-HAMEL, L. É.; VON MESSLING, V. Acute canine distemper encephalitis is associated with rapid neuronal loss and local immune activation. **Journal of General Virology**, v. 91, n. 4, p. 980–989, abr. 2010.

RUDD, P. A.; CATTANEO, R.; VON MESSLING, V. Canine Distemper Virus Uses both the Anterograde and the Hematogenous Pathway for Neuroinvasion. **Journal of Virology**, v. 80, n. 19, p. 9361–9370, out. 2006a.

RUDD, P. A.; CATTANEO, R.; VON MESSLING, V. Canine Distemper Virus Uses both the Anterograde and the Hematogenous Pathway for Neuroinvasion. **Journal of Virology**, v. 80, n. 19, p. 9361–9370, out. 2006b.

SCHOBESBERGER M. et al. Oligodendroglial degeneration in distemper: apoptosis or necrosis? **Acta Neuropathol**, v. 97, p. 279–287, 199DC.

SCHOBESBERGER, M. et al. Demyelination precedes oligodendrocyte loss in canine distemper virus-induced encephalitis. **Acta Neuropathologica**, v. 103, n. 1, p. 11–19, 2002.

SYKES, J. E. Canine Distemper Virus Infection. Em: **Canine and Feline Infectious Diseases**. 1st. ed. [s.l: s.n.]. p. 152–165.

SYKES, J. E. Canine Distemper Virus Infection. Em: **Greene's Infectious Diseases of the Dog and Cat**. Fifth edition ed. [s.l: s.n.]. p. 891–953.

VAN, P. D. et al. Detection and genetic characterization of canine distemper virus isolated in civets in Vietnam. **Research in Veterinary Science**, v. 154, p. 97–101, 1 jan. 2023.

VANDEVELDE, M.; ZURBRIGGEN, A. **Demyelination in canine distemper virus infection: A review. Acta Neuropathologica**, jan. 2005a.

VANDEVELDE, M.; ZURBRIGGEN, A. **Demyelination in canine distemper virus infection: A review. Acta Neuropathologica**, jan. 2005b.

VIANA, M. et al. Dynamics of a morbillivirus at the domestic -wildlife interface: Canine distemper virus in domestic dogs and lions. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 112, n. 5, p. 1464–1469, 3 fev. 2015.

VON MESSLING, V. et al. The Hemagglutinin of Canine Distemper Virus Determines Tropism and Cytopathogenicity. **Journal of Virology**, v. 75, n. 14, p. 6418–6427, 15 jul. 2001a.

VON MESSLING, V. et al. The Hemagglutinin of Canine Distemper Virus Determines Tropism and Cytopathogenicity. **Journal of Virology**, v. 75, n. 14, p. 6418–6427, 15 jul. 2001b.

VON MESSLING, V.; MILOSEVIC, D.; CATTANEO, R. **Tropism illuminated: Lymphocyte-based pathways blazed by lethal morbillivirus through the host immune system**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0403597101>.

WILKES, R. P. **Canine Distemper Virus in Endangered Species: Species Jump, Clinical Variations, and Vaccination. PathogensMDPI**, , 1 jan. 2023.