



**IGOR LUAN DA SILVA E SILVA**

**CINOMOSE CANINA – ATUALIZAÇÕES E NOVAS PERSPECTIVAS DE  
TRATAMENTO - REVISÃO DE LITERATURA**

Ji-Paraná  
2020



**IGOR LUAN DA SILVA E SILVA**

**CINOMOSE CANINA – ATUALIZAÇÕES E NOVAS PERSPECTIVAS DE  
TRATAMENTO - REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia apresentada à Banca Examinadora do Centro Universitário São Lucas, como requisito de aprovação para obtenção do título de bacharel em Medicina Veterinária.

**Orientadora:** Prof. Me. Thalia Catlheen Souza Domingos de Pinho.

Ji-Paraná  
2020

S586c

Silva, Igor Luan da Silva e

Cinomose canina – atualizações e novas perspectivas de tratamento - revisão de literatura / Igor Luan da Silva e Silva. Ji-Paraná: Centro Universitário São Lucas, 2020.

47 p. il.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Centro Universitário São Lucas, Curso Bacharelado em Medicina Veterinária, Ji-Paraná, 2020.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Me. Thalia Catlheen Souza Domingos de Pinho

1. Antivirais. 2. Doenças infectocontagiosas. 3. Células tronco. I. Pinho, Thalia Catlheen Souza Domingos de. II. Cinomose canina – atualizações e novas perspectivas de tratamento - revisão de literatura. III. Centro Universitário São Lucas.

CDU 636.089

Ficha catalográfica elaborada pelo bibliotecário:  
José Fernando S Magalhães - CRB 11/1091

**IGOR LUAN DA SILVA E SILVA**

**CINOMOSE CANINA – ATUALIZAÇÕES E NOVAS PERSPECTIVAS DE  
TRATAMENTO - REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia apresentada à Banca Examinadora do Centro  
Universitário São Lucas, como requisito de aprovação para obtenção  
do título de bacharel em Medicina Veterinária.

**Orientadora:** Prof. Me. Thalia Catlheen Souza Domingos de Pinho.

Ji-Paraná, \_\_\_\_\_.

Avaliação/Nota:

BANCA EXAMINADORA

Itado: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Centro Universitário São Lucas  
Prof. Msc Thalia Catlheen Souza Domingos de Pinho.  
Presidente da banca examinadora

\_\_\_\_\_  
Centro Universitário São Lucas  
Prof. Msc Ana Sabrina Coutinho Marques Rocha  
Membro da banca examinadora

\_\_\_\_\_  
Centro Universitário São Lucas  
Prof. Msc Taciane Leticia de Melo Souza  
Membro da banca examinadora

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me dado forças até aqui e nunca ter me deixado desistir. A minha Orientadora Prof. Thalia Catlheen pela paciência e imprescindível orientação acadêmica. Aos meus professores por todo o conhecimento passado.

A minha mãe Marinalva Cardoso, pela integral dedicação em relação a minha vida, por me apoiar nesses anos de luta sem você eu não teria chegado até aqui.

Meus familiares tio, tias que mesmo de longe sempre me ajudaram. A minha tia de coração Josiane Biava, que é uma segunda mãe para mim. Aos meus primos, Joyce Cardoso, Ericles Cardoso e em especial ao Edbrendol Cardoso, que sempre me apoiou, e me acalmou com palavras sabias em momentos de desespero.

Meus agradecimentos a todos amigos que fiz durante o período da faculdade, ao grupo do Mustela (Andrea Bonfim, Bianca Brollo, Henrique Carlos, Jaqueline Alkmin, Juliana Ronconi vulgo mãe Ju, Leonardo Brizeno, Nilson Barbalho, Pedro Visintin, Rafaela Miranda, Sara Rebecca, Tauane Antônia) Aline Santana, André Azevedo, Bruna Bartnik, Camila Regina, Daniel Almeida, Wagner Pesca. E por último e não menos importante, quero agradecer todos aqueles que direta ou indiretamente me ajudaram a realizar esse sonho!

## ΕΠÍΓΡΑΦΕ

“O destino é tudo”. - Uhtred Ragnarson

## RESUMO

A cinomose é uma doença infectocontagiosa de ocorrência mundial que acomete diversas espécies de carnívoros domésticos e selvagens, pode acometer todas as faixas etárias, porém filhotes não vacinados estão mais pré-dispostos a serem acometidos por essa enfermidade. Animais afetados por essa doença tem alto índice de morbidade e mortalidade, a fase neurológica é considerada a mais grave.

A presente revisão bibliográfica objetivou discorrer sobre as atualizações sobre a cinomose canina, sendo que esta doença não possui um tratamento clínico específico neste contexto a utilização de antivirais para o tratamento apresentou efeito satisfatório. Para os animais que apresentam quadros neurológicos, a utilização de células tronco é uma forma de tratamento viável, esta surgiu como uma alternativa para minimizar as sequelas e os sinais clínicos, proporcionando uma melhor qualidade de vida.

**Palavras-chave:** Antivirais, Doenças infectocontagiosas, Células tronco.

## ABSTRACT

Canine distemper is a worldwide infectious disease that affects several species of domestic and wild animals, can affect all age groups, unvaccinated puppies and are more willing to be affected by this disease. Animals affected by this disease have a high rate of morbidity and mortality, a neurological phase considered more serious.

The present bibliographic review aimed to discuss updates about a flexible canine, and this disease does not have a specific clinical treatment, in this context, the use of antiviral for the affected treatment satisfactorily. For animals with neurological conditions, the use of stem cells is a viable form of treatment, which has emerged as an alternative to minimize sequences and clinical signs, using a better quality of life.

**Keywords:** Antivirals, Infectious diseases, Stem cells.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Estrutura do vírus da cinomose (E: envelope de lipoproteína; F: proteína de fusão; H: hemaglutinina; L: proteína grande; M: proteína da matriz; N: nucleocapsídio). .....	17
<b>Figura 2</b> - Ilustração da fase de disseminação da cinomose canina. ....	20
<b>Figura 3</b> - Ilustração da fase inicial da patogenia da Cinomose Canina .....	21
<b>Figura 4</b> - A: Microcavitações teciduais compatíveis com desmielinização na substância branca do cerebelo de um cão com cinomose. 4 B: Infiltração inflamatória perivascular no SNC um cão com cinomose. ....	23
<b>Figura 5</b> - Hiperqueratose e crostas nos coxins característicos da infecção .....	24
<b>Figura 6</b> - Um filhote com secreção ocular leve ocasionado pela cinomose canina .....	25
<b>Figura 7</b> - Foto de cão com cinomose durante crise convulsiva. ....	26
<b>Figura 8</b> - Corpúsculos de Lentz (setas) no exame do esfregaço sanguíneo, de um cão com inclusões em leucócitos. A) Linfócito com corpúsculo intensamente eosinofílico; B). Neutrófilo com pequeno corpúsculo, discretamente eosinofílico. ....	27
<b>Figura 9</b> - Imunohistoquímica anti-cinomose fosfatase alcalina, pulmão com.....	28
<b>Figura 10</b> - Eletroforese em gel de agarose dos produtos amplificados.....	29
<b>Figura 11</b> - Representação esquemática da propriedade das células-tronco .....	35
<b>Figura 12</b> - Esquema de obtenção de CTM a partir de medula óssea e a capacidade de.....	36

## **LISTA DE ABREVIações E SIGLAS**

CC – Cinomose Canina

CVD – Canine distemper vírus

CT – Células tronco

CTM – Células tronco Mesenquimais

CMNMO – Células mononucleares da medula óssea

IFD – Imunofluorescência direta

MLV - Modified live vaccine

RT-PCR – Transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase

SNC – Sistema nervoso central

TC- Terapia celular

## LISTA DE SÍMBOLOS

% - Porcentagem

## SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	13
2.	JUSTIFICATIVA.....	14
3.	OBJETIVO.....	15
3.1	OBJETIVO GERAL .....	15
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	15
4	REVISÃO DE LITERATURA.....	16
4.1	ETIOLOGIA .....	16
4.2	EPIDEMIOLOGIA .....	18
4.3	FISIOPATOLOGIA.....	19
4.4	SINAIS CLÍNICOS .....	23
4.5	DIAGNÓSTICO.....	26
4.6	PROGNÓSTICO E MÉTODOS DE PREVENÇÃO .....	30
4.7	TRATAMENTO E NOVAS PERPECTIVAS .....	31
4.7.1	Células tronco e terapia celular .....	33
4.7.1.1	Células tronco mesenquimais (ctm).....	35
4.7.2	Terapia com antivirais.....	38
5.	CONCLUSÃO .....	40
6.	REFÊRENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	41

## 1. INTRODUÇÃO

A cinomose, também conhecida como Mal de Carré e doença dos coxins ásperos canina, é uma enfermidade viral severa e altamente contagiosa de relevância mundial. É a doença viral mais prevalente em cães e é considerada como a segunda principal causa de morte entre os cães dentre as doenças infecciosas, perdendo apenas para a raiva. É capaz de causar alterações nos sistemas respiratório, gastrointestinal e nervoso, além do tecido linfóide (CARVALHO et al., 2012).

O vírus causa a doença predominantemente em carnívoros terrestres, porém, há registro em outras espécies tais como: focas, golfinhos, carnívoros silvestres e primatas não humanos (NELSON e COUTO, 2010).

Em razão das altas taxas de morbidades e mortalidades associadas à cinomose, buscam-se alternativas para minimizar os sintomas e as sequelas nos pacientes infectados. Nessa busca por terapias, o tratamento com células-tronco mesenquimais (CMT) emergiu como uma opção promissora. As CMTs são uma linhagem de células-tronco somáticas presentes em pequenas quantidades nas regiões perivasculares de todos os tecidos adultos; eles têm a capacidade de se diferenciar em outras células e / ou produzir moléculas sinalizadoras, ou seja, fatores de crescimento no organismo, aumentando os processos de reparo tecidual (MEIRELLES et al., 2008; PINTO FILHO et al., 2013).

## **2. JUSTIFICATIVA**

A cinomose canina é uma enfermidade frequente na clínica médica de pequenos animais e possui uma alta taxa de morbidade e mortalidade. Seu tratamento ainda é um desafio para o veterinário clínico, pois, o mesmo não existe e muitas vezes o paciente vem a óbito, ou apresenta sequelas graves que o impedem de ter uma qualidade de vida adequada. Diante disso, atualizações constantes sobre o tema são necessárias, visto que muitas pesquisas são realizadas objetivando descobrir um protocolo terapêutico curativo específico ou mesmo melhorar aqueles que aumentam as chances de recuperação do paciente acometido e/ou reduzem as sequelas apresentadas do mesmo.

### **3. OBJETIVO**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Objetiva-se com essa revisão descrever as atualizações a respeito da cinomose canina e as novas perspectivas de tratamento da doença.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Revisar as atualizações sobre:

- A etiologia.
- Epidemiologia.
- Fisiopatologia.
- Sinais clínicos.
- Métodos de diagnóstico.
- Métodos de prevenção.
- Novas perspectivas frente ao tratamento da cinomose canina.

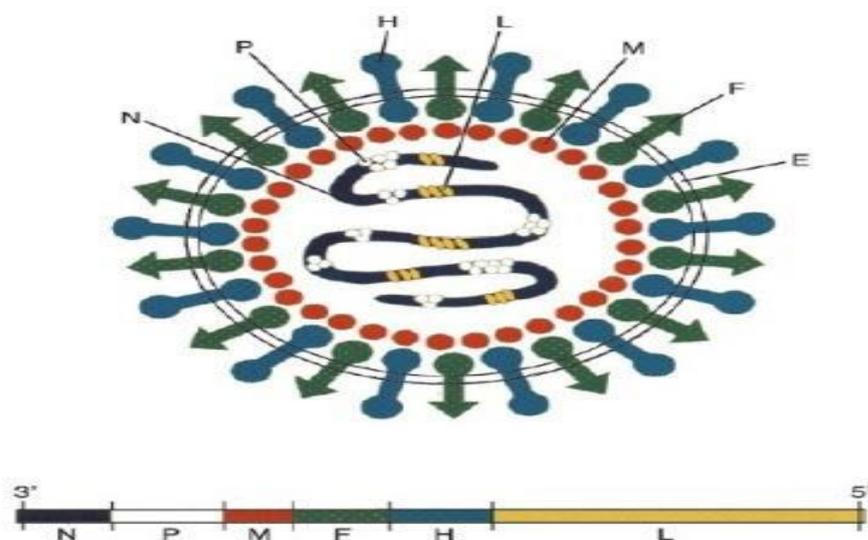
## 4 REVISÃO DE LITERATURA

### 4.1 ETIOLOGIA

O agente etiológico da cinomose é um vírus do gênero Morbillivirus, família Paramyxoviridae, linear, de fita simples de 150- 250 nm, de simetria helicoidal. O vírus possui um único filamento de RNA negativo e é envolto por envelope com glicoproteínas virais H e F (proteína de inserção, proteína de fusão, respectivamente), estas são responsáveis por ligarem-se a receptores nas células e disseminarem a doença em diversos tecidos. Acredita-se que a disseminação em animais silvestres ocorra por alterações moleculares no gene da hemaglutinina. Por ser um morbilivirus é muito semelhante ao vírus do sarampo dos humanos, ao vírus da peste bovina e da peste dos pequenos ruminantes de ovelhas e cabras (GREENE e VANDEVELDE, 2015).

Ele é constituído por seis proteínas estruturais (Figura 1) sendo três delas internas (L, N e P) e três inseridas no envelope (M, H e F). A proteína N (nucleocapsídeo) é responsável pela proteção do material genético e as proteínas L (polimerase) e P (fosfoproteína), que também são conhecidas como complexo polimerase, estão envolvidas na transcrição e na replicação do RNA viral (BUDASZEWSKI, 2017).

A proteína M (matriz) é importante para a maturação viral e funciona como conectora das glicoproteínas de superfície ao nucleocapsídeo. As glicoproteínas F (fusão) e H (hemaglutinina) possuem funções importantes na patogenia da enfermidade, sendo a H responsável pela adsorção e a F, pela fusão do vírus à célula hospedeira. A proteína H, por ser bastante variável, é a principal responsável pela diversidade antigênica observada nos vírus da cinomose e está envolvida na indução da resposta imunológica do hospedeiro à infecção (MORAES, 2013).



**Figura 1** - Estrutura do vírus da cinomose (E: envelope de lipoproteína; F: proteína de fusão; H: hemaglutinina; L: proteína grande; M: proteína da matriz; N: nucleocapsídeo).  
Fonte: GREENE e VANDEVELDE, 2015.

Algumas cepas causam uma infecção inaparente, enquanto outras ocasionam enfermidade aguda e altamente mortal, com ou sem encefalite aguda após uma enfermidade mediana, ou após a recuperação da enfermidade aguda. Um aspecto comum entre as cepas virulentas é o efeito imunossupressor que causam nos animais. Todas as cepas acarretam maior ou menor efeito imunossupressor nos hospedeiros, variando de acordo com fatores como idade do animal, virulência da amostra, estado de nutrição do animal (ETTINGER; FELDMANN, 2004; QUINN, 2005).

Segundo GREENE e VANDEVELDE (2015) o vírus da cinomose canina (CDV) é rapidamente inativado no ambiente e a transmissão ocorre principalmente por contato direto de animal para animal ou por exposição a aerossol infeccioso. O vírus pode ser detectado em títulos altos de secreções e excreções, incluindo urina. Desinfecções de rotina podem abolir a infectividade do vírus. Ele também é sensível ao calor, luz, detergentes, desinfetantes, como fenóis e amônio quaternário, e ácidos ( $\text{pH} < 4,4$ ). No meio ambiente a dessecação ocorre 14 horas após contato com raios solares e em laboratório o vírus é inativado a  $56^\circ$  por 10-30 minutos. Quando conservado em baixas temperaturas se mantém viável por meses, a  $4^\circ\text{C}$ , e quando congelado, por anos.

## 4.2 EPIDEMIOLOGIA

A Cinomose é uma enfermidade de distribuição mundial, acomete várias espécies de carnívoros, mas o cão é o principal reservatório e serve como fonte de infecção para os animais selvagens. É mundialmente importante por apresentar alta morbidade (NELSON e COUTO 2010; DIAS et al., 2012). Pode acometer outros animais da ordem carnívora como raposas, furões, leões, leopardos, guepardos e tigres, pandas vermelhos, focas, entre outros. Felinos domésticos não são acometidos, pois a infecção não resulta na doença clínica e sim na soroconversão viral (CUBAS et al., 2014). No Brasil a enfermidade é endêmica e desde a última década é considerada reemergente em vários locais que tinham a doença outrora controlada pela vacinação (MORAES, 2013). Segundo OLIVEIRA et al., (2009) representa até 6% de todas as ocorrências clínicas notificadas em cães.

Não existem registros de predisposição por sexo ou por raça, porém, filhotes e cães jovens são mais acometidos, sendo maior a incidência em animais de dois a seis meses de idade, isso ocorre pela interrupção da imunidade passiva da mãe para o filhote, principalmente quando estes apresentam esquema vacinal incompleto ou mesmo vacinação inadequada. Além disso, podem ter usado vacinas comerciais de baixa qualidade e ter contato direto com animais infectados ou meio ambiente contaminado (NOGUEIRA et al., 2009; DIAS et al., 2012).

Cães de rua parecem ser mais susceptíveis que cães domiciliados, já que geralmente apresentam títulos baixos de anticorpos contra o vírus, não recebem cuidados e possuem maior chance de entrar em contato com partículas virais vindas de outros cães já contaminados (MARTINS, 2009).

A CC não se trata de uma zoonose, mas a infecção no ser humano pelo vírus da cinomose foi descrita por NICOLLE em (1931). Foi sugerida a participação do agente em doenças como, por exemplo, na esclerose múltipla. Mesmo sendo uma enfermidade de ocorrência mundial, diversos países têm conseguido diminuir a taxa de ocorrência da doença por meio da vacinação regular em boa parte da população havendo apenas relatos de focos esporádicos (FREITAS, 2017).

Apesar de não haver relação com a sazonalidade, é eminente o maior acometimento dos animais no período do inverno devido a fatores como a sobrevivência do vírus no meio ambiente, ou seja, maior afinidade com ambientes frios, além de ser uma estação propícia ao aglomerado de animais, favorecendo uma maior disseminação do vírus da cinomose canina (MONTI, 2004).

#### 4.3 FISIOPATOLOGIA

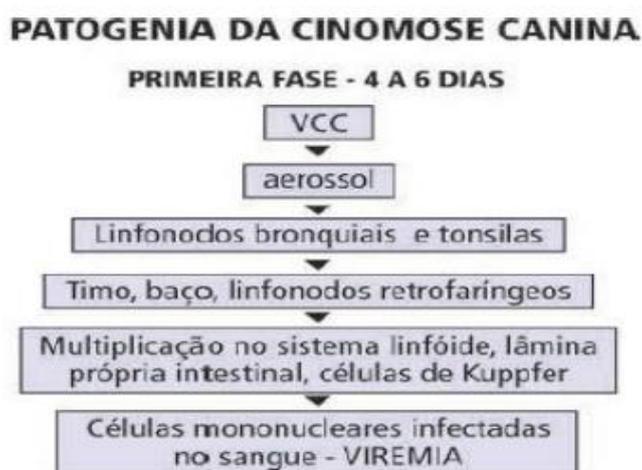
A cinomose é uma doença viral altamente contagiosa que se apresenta de forma aguda, subaguda ou crônica, que afeta principalmente o sistema respiratório, gastrointestinal e nervoso (JERICÓ et al., 2015). O desenvolvimento e a gravidade da doença são influenciados de acordo com as condições imunológicas do hospedeiro, idade do animal, virulência e dose da cepa envolvida. Além disso, os cães que se recuperam podem apresentar sequelas permanentes (NELSON e COUTO, 2010).

Os animais infectados e doentes eliminam o agente em secreções oculonasais, lacrimais, salivares, urinárias, mas a fonte primária de exposição é o aerossol. Os animais susceptíveis são infectados através das vias respiratórias superiores ou por via digestória, por contato direto com secreções e aerossóis, ou ainda, de forma indireta por fômites, alimentos e água contaminada por secreções de cães enfermos (TOZATO et al., 2016).

Inicialmente o vírus infecta o trato respiratório superior. No primeiro dia após a infecção, ocorre a replicação viral em macrófagos e linfócitos B e T circulantes, em seguida as partículas virais se espalham através da via linfática para os gânglios e tonsilas (JERICÓ et al., 2015).

Durante a fase virêmica, o CDV se replica em algumas células sanguíneas e endoteliais. Os fragmentos da replicação do vírus são encontrados nas células, formando os corpúsculos de inclusão denominados Cinesgália Lentz, podendo ser intranucleares ou intracitoplasmáticos, com característica eosinofílica, sendo considerada uma das particularidades da infecção pelo vírus da cinomose canina (SILVA et al., 2017).

Entre quatro e seis dias (Figura 2) pós-infecção, ocorre nova replicação e disseminação aos tecidos linfóides do baço, tecido linfático associado à lâmina própria do estômago e intestino delgado, além dos linfonodos mesentéricos e nas células de Kupffer no fígado. A multiplicação viral no tecido linfóide gera imunossupressão durante o período de incubação que favorece o desenvolvimento de infecções secundárias oportunistas, sendo este fator importante no desfecho da doença e principal causa de morte (GREENE e APPEL, 2011).

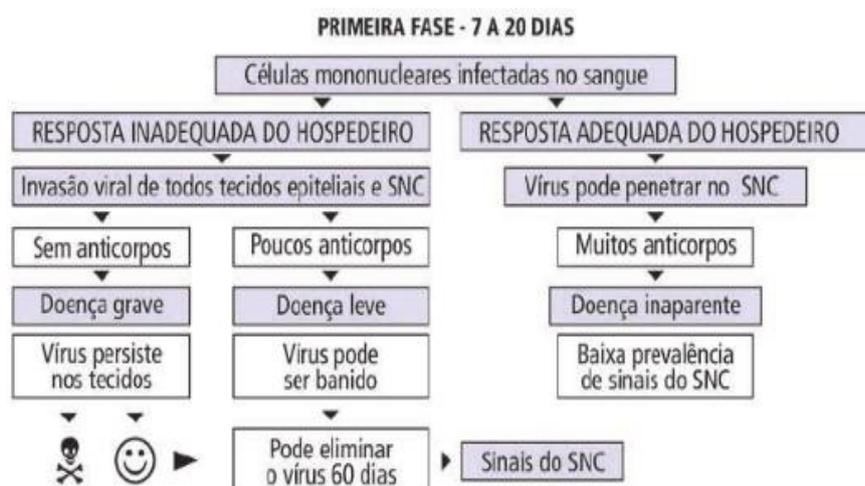


**Figura 2** - Ilustração da fase de disseminação da cinomose canina.  
Fonte: GREENE e VANDEVELDE, 2012.

Por volta de oito a dez dias após a infecção, o vírus migra por meio de vias sanguíneas ou pelo líquido cefalorraquidiano para os tecidos epiteliais e o sistema nervoso central, levando à sintomatologia clínica nervosa. Ao chegar ao cérebro, o vírus aparece inicialmente em macrófagos meningeais e células mononucleares perivasculares e depois aparece em células do epêndima, células da glia e neurônios, podendo permanecer ali por longos períodos (GREENE & APPEL, 2011).

Após quatorze dias de exposição viral, os animais com boa resposta imune celular e humoral podem livrar-se do vírus da maioria dos tecidos e não apresentar sinais da doença. Anticorpos específicos neutralizam e eliminam o vírus ou inibem a sua propagação. Estima-se que 50 a 70% das infecções com CDV sejam subclínicas (LOOTS et al, 2017).

A severidade da doença é inversamente proporcional ao título de anticorpos que o animal possui (Figura 3). Cães com baixa resposta imune terão maior disseminação do vírus apresentando, dessa forma, a doença clínica. O aumento da taxa de anticorpos pode eliminar o vírus da maioria dos tecidos, exceto no tecido da úvea, tegumento, neurônios, assim como do coxim plantar (GREENE e VANDEVELDE, 2012).



**Figura 3** - Ilustração da fase inicial da patogenia da Cinomose Canina  
Fonte: GREENE e VANDEVELDE, 2012.

Infecções bacterianas secundárias ocorrem pelos efeitos da imunossupressão que o CDV causa. Esta é responsável pela sintomatologia clínica associada à cinomose e contribui para o aumento da mortalidade. Doenças causadas por protozoários, como a toxoplasmose, coccidiose, e infecções causadas por micoplasmas, ficam reforçadas pelos efeitos imunossupressivos causados pelo vírus (ETTINGER, 2005).

Entre 40 e 50 dias após a infecção, momento que é considerado a fase crônica da doença, os sinais neurológicos são uma consequência da desmielinização (MARTELLA et al., 2008). Neste processo, as células T CD8 + citotóxicas são ativadas por citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-6, IL-8, fator de necrose tumoral e interleucina-12, e se infiltram na bainha de mielina, causando sua destruição, resultando em comprometimento da condução do sinal nervoso, movimentos, cognição e outras funções (SEEHUSEN et al., 2016).

Geralmente a manifestação que ocorre na doença neurológica é caracterizada pela meningoencefalomielite desmielinizante. O endotélio vascular é o primeiro a ser acometido no sistema nervoso central, em seguida são as células da neuroglia e os neurônios. Em grande parte das infecções, o vírus atinge o SNC, mesmo quando o animal não apresenta sintomatologia neurológica (GEBARA et al., 2004).

Os processos imunopatológicos e a degeneração axonal inicial que ocorrem na leucoencefalite de cães com cinomose é semelhante a outras doenças que causam desmielinização, como exemplo a esclerose múltipla. O CVD provoca uma doença neurológica aguda e gradativa, tanto na substância branca, quanto na substância cinzenta (LEMPP et al., 2014; BRITO, 2015).

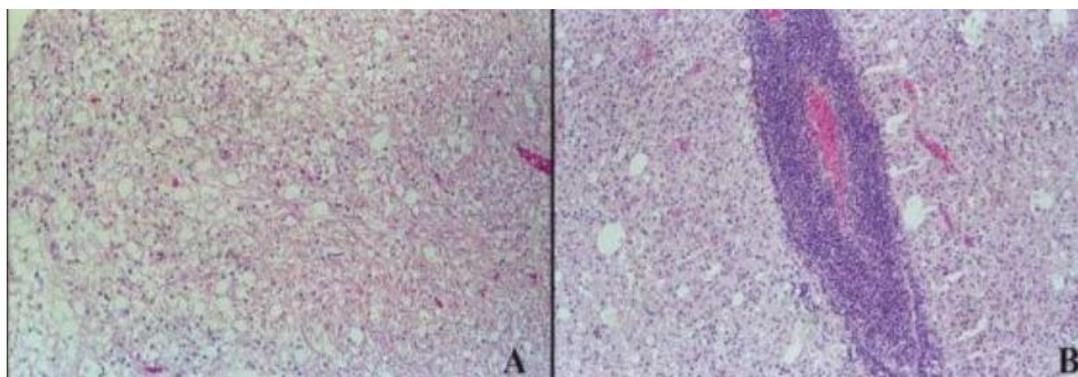
Segundo JERICÓ (2015), o processo de desmielinização na cinomose é causado por um processo imunomediado. Estão sendo realizadas pesquisas a respeito da participação ou não de macrófagos ativadas.

A desmielinização corresponde ao processo de remoção de bainhas de mielinas já formadas. É resultado de vários eventos patológicos que atingem o organismo, como intoxicações, infecções, desordens metabólicas e funcionais, inflamações e lesões mecânicas. Existem dois tipos, a desmielinização primária, causada por um dano direto da mielina ou das células mielinogênicas e a desmielinização secundária, que por meio de lesão axonal promove a degeneração mielínica como efeito secundário (FREITAS, 2017).

Outra explicação para a desmielinização é a morte programada neuronal e glial, que está presente na mielina da substância branca e cinzenta em cães com cinomose, e é encontrada de forma comum nas lesões agudas e crônicas. Há uma apoptose mais excessiva quando a desmielinização for mais intensa, e este processo é considerado um mecanismo de defesa. A lesão seria ampliada, mas as células que morrem nos manguitos perivasculares evitam espalhar elementos nocivos no tecido do SNC (MORO et al., 2004).

Em sua pesquisa Orsini *et al.* (2007) observaram que todos os animais enfermos apresentaram degeneração, possuindo uma variação de intensidade e extensão, de acordo com a avaliação histológica (Figura 4A). As áreas de degeneração foram maiores em regiões constituídas por substância branca e regiões circunventriculares do cerebelo e do tronco encefálico. Foi notado

também um aumento acentuado de células inflamatórias particularmente nas áreas perivasculares da substância branca (Figura 4B).



**Figura 4** - A: Microcavitações teciduais compatíveis com desmielinização na substância branca do cerebelo de um cão com cinomose. 4 B: Infiltração inflamatória perivascular no SNC um cão com cinomose. Fonte: ORSINI et al., 2007.

#### 4.4 SINAIS CLÍNICOS

Existem muitos fatores que podem desencadear uma variação dos sinais clínicos na cinomose canina, como a idade do animal, a cepa do vírus infectante, a condição imunológica do animal, a velocidade da resposta imunológica à infecção, além das condições ambientais (FREITAS FILHO et al., 2014). Se um animal desenvolve uma forte resposta imune, nenhuma doença clínica ocorre. Estima-se que 50 a 70% das infecções por CDV em cães domésticos sejam subclínicas (LOOTS et al, 2017).

Animais que foram imunizados previamente, podem vencer o vírus ainda no território linfóide, evitando que ocorra a disseminação para outros órgãos. Uma resposta imune fraca resulta em sinais inespecíficos, como apatia, perda de apetite e febre. Em casos onde ocorre uma forte resposta imune, há recuperação do animal, mas o CDV pode persistir por longos períodos nos neurônios, úvea, uro-epitélio e pele (FREIRE et al, 2019). Segundo NELSON e COUTO (2010) o envolvimento de hiperqueratose em coxins podais indica que possivelmente haverá envolvimento de sistema nervoso central.

Os cães que não conseguem uma resposta imune efetiva, o vírus continua a se replicar e se espalha massivamente por todo o corpo. A localização no SNC

resulta em desmielinização aguda e a maioria dos cães morre 2 a 4 semanas após a infecção (GREENE e APPEL, 2011).

A sintomatologia clínica é inespecífica, mas as alterações observadas no exame físico incluem depressão, febre e anorexia, pode ocorrer o aumento das tonsilas e linfonodos. Quando há o comprometimento do sistema digestório ocorre uma inflamação da mucosa do intestino e estômago, causando enterite e gastrite, e que, conseqüentemente, gera episódios de vômito e diarreia, que pode ser mucosanguinolenta, podendo causar desidratação dos animais (GREENE e VANDELDE, 2015). Em filhotes quando a infecção ocorre antes da erupção dos dentes, podem apresentar hipoplasia do esmalte dentário (ZACHARY et al., 2012).

Quando há envolvimento do sistema respiratório, podem estar presente secreção nasal mucopulverulenta e durante a ausculta pulmonar podem ser notadas crepitações e sibilos nos cães com broncopneumonia. Além disso, pode-se notar hiperqueratose nasal e coxins podais (Figura 5), pois durante o período virêmico o vírus que atingiu o epitélio causa proliferação dos queratinócitos basais (GREENE e VANDELDE, 2015).



**Figura 5** - Hiperqueratose e crostas nos coxins característicos da infecção pelo vírus da cinomose. Fonte: HNILICA, 2012.

Rezende (2009) relata através de estudos uma correlação entre a infecção pelo vírus e alterações histopatológicas do coração de cães com a doença. Especificamente o miocárdio ventricular esquerdo apresentou

alterações histopatológicas compatíveis com a miocardite, degeneração hialina, hiperemia e hemorragia.

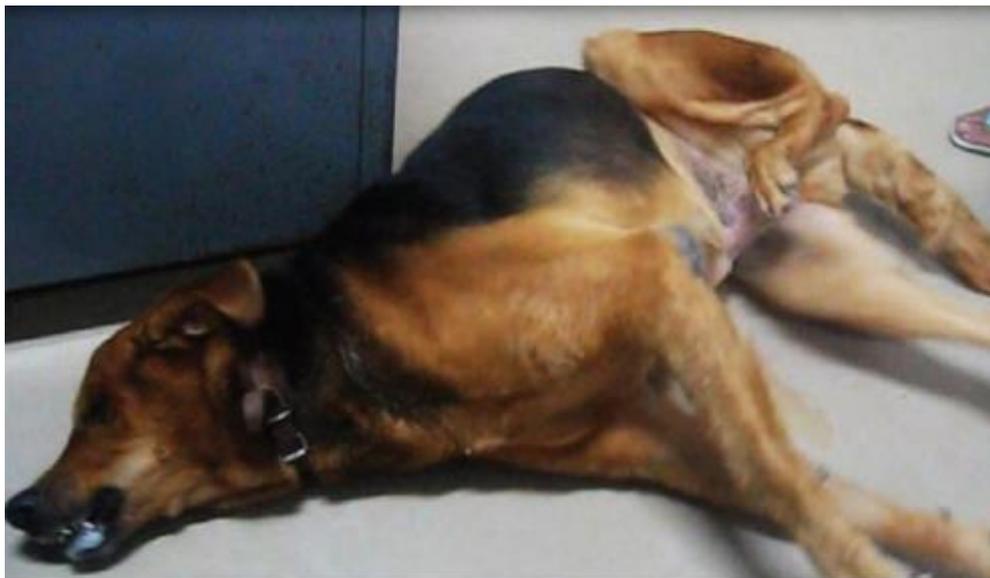
Segundo NELSON e COUTO (2010) em relação ao sistema oftalmológico, há uma predisposição para as alterações como uveíte anterior, neurite óptica, nistagmo, cegueira, deslocamento e degeneração de retina. Pode ocorrer o comprometimento da glândula lacrimal causando desconforto e uma diminuição da produção aquosa. Além disso, pode ocorrer secreção oculonasal bilateral serosa a mucopurulenta (Figura 6).



**Figura 6** - Um filhote com secreção ocular leve ocasionado pela cinomose canina  
Fonte: HNILICA, 2012

A partir de 20 dias após a infecção, podem ser observados sinais neurológicos, caracterizados por inclinação da cabeça, nistagmo, paralisia parcial ou total, convulsões (Figura 7), demência, andar compulsivo, mioclonias, tremores, hiperestesia e cegueira (JERICÓ et al., 2015; ZACHARY et al., 2012).

SILVA *et al.* (2007) realizou um estudo com 620 casos de animais apresentando sinais neurológicos. O mesmo mostrou que a mioclonia foi o sinal neurológico que mais ocorreu nos cães afetados pelo vírus, com 238 animais apresentando o sinal. O autor conclui que, dessa forma, a cinomose deve sempre ser considerada uma hipótese nos diagnósticos diferenciais diante de um cão apresentando esse sintoma.

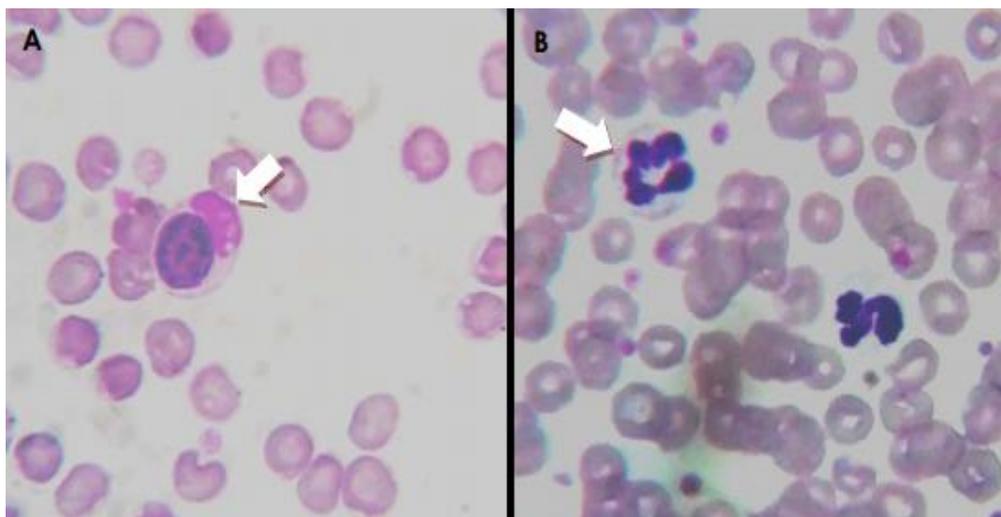


**Figura 7** - Foto de cão com cinomose durante crise convulsiva.  
Fonte: Revista cães e gatos, edição 161. 2012.

Sinais neurológicos também podem ser observados aos 40 a 50 dias após infecção como consequência da desmielinização induzida por CDV crônica. O vírus persiste no SNC e a doença evolui de maneira descontínua, mas progressiva. Alguns cães ainda podem se recuperar, mas movimentos compulsivos (por exemplo, pressionamento da cabeça, estimulação contínua, hipermetria descoordenada) tendem a persistir. Corpos de inclusão eosinófilos intracitoplasmáticos estão presentes no epitélio células da pele, brônquios, trato intestinal, trato urinário, ducto biliar, glândulas supra-renais, SNC, linfonodos e baço (GREENE e APPEL, 2011).

#### 4.5 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico geralmente é realizado com base no exame físico, anamnese e exames hematológicos, bioquímicos, imunológicos e sorológicos. Além disso, também pode ser feito por meio da visualização de corpúsculos de inclusão de Lentz (Figura 8 A e B) em esfregaço sanguíneo e em impressões das mucosas nasal, vaginal e principalmente conjuntival. Na fase da viremia a observação é seguramente patognomônica da cinomose canina, porém a ausência não exclui definitivamente a infecção pelo CDV (GEBARA, 2004).



**Figura 8** - Corpúsculos de Lentz (setas) no exame do esfregaço sanguíneo, de um cão com inclusões em leucócitos. A) Linfócito com corpúsculo intensamente eosinofílico; B). Neutrófilo com pequeno corpúsculo, discretamente eosinofílico. Fonte: SOUZA, 2015.

Os achados laboratoriais que são encontrados frequentemente incluem linfopenia, associada ou não à leucopenia ou leucocitose com desvio à esquerda, anemia, monocitose e trombocitopenia. A diminuição da produção pode estar ligada ao stress induzido pela doença, levando a uma falência medular (SILVA et al., 2017).

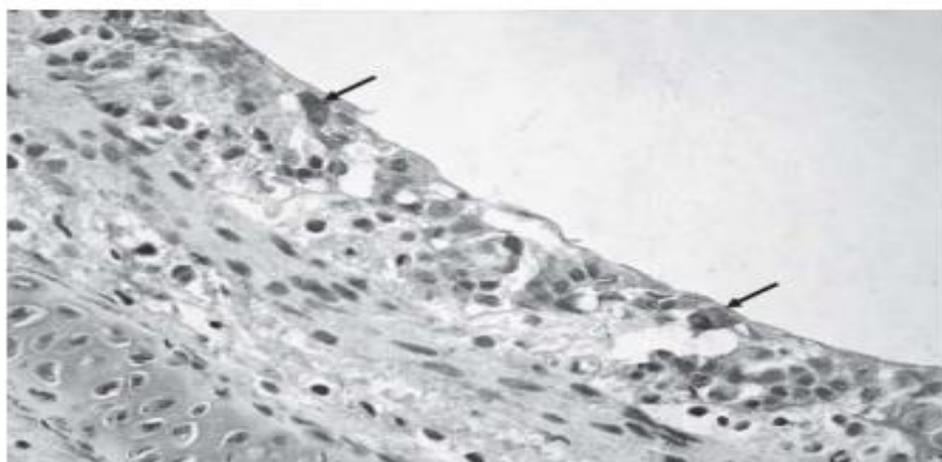
Os dados hematológicos são insuficientes para a realização do diagnóstico diferencial, pois podem ser influenciados por fatores como a carga infectante, replicação viral e a presença ou não de infecção bacteriana secundária (FREITAS, 2017).

O teste imunoenzimático ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*) pode ser realizado de forma rápida e específica para pesquisa tanto do antígeno como do anticorpo contra a cinomose. Testes rápidos baseados em métodos imunoenzimáticos como o kit de imunoensaio cromatográfico para detecção de antígeno (Ag) da cinomose em cães, é o método mais utilizado na prática ambulatorial veterinária, o exame é seguro, rápido e altamente específico e sensível, porém os cães vacinados contra a CDV não devem ser testados pelo kit, a menos que seja respeitado o intervalo de 15 dias entre a vacinação e a execução do teste, porque após esse período, os antígenos virais da vacina não são mais detectados, sendo assim evitando falsos positivos (SANTOS, 2018). Nos quais amostras de urina, saliva, conjuntiva, soro, plasma ou líquido são

utilizados com o objetivo de detectar a proteína F do envelope do vírus (PORTELA et al., 2017).

Segundo GREENE e VANDEVELDE (2015) a imunofluorescência (IFD) apresenta melhor resultado em casos agudos, pois na fase crônica a titulação do anticorpo ou a eliminação do antígeno podem produzir resultados equivocados.

SONNE (2009) relata em seu estudo realizado com 54 cães com cinomose, onde foram feitos testes imuno-histoquímicos (Figura 9) utilizando o anticorpo monoclonal anti-cinomose canina em diversos tecidos, como a mucosa do estômago, epitélios da bexiga, pelve renal, coxins digitais, pálpebra, orelhas, baço, linfonodos e tonsilas, que o coxim digital foi o órgão que apresentou a maior frequência de casos positivos (67,4% dos casos), indicando, dessa forma, ser melhor tecido para a confirmação do diagnóstico de casos suspeitos.



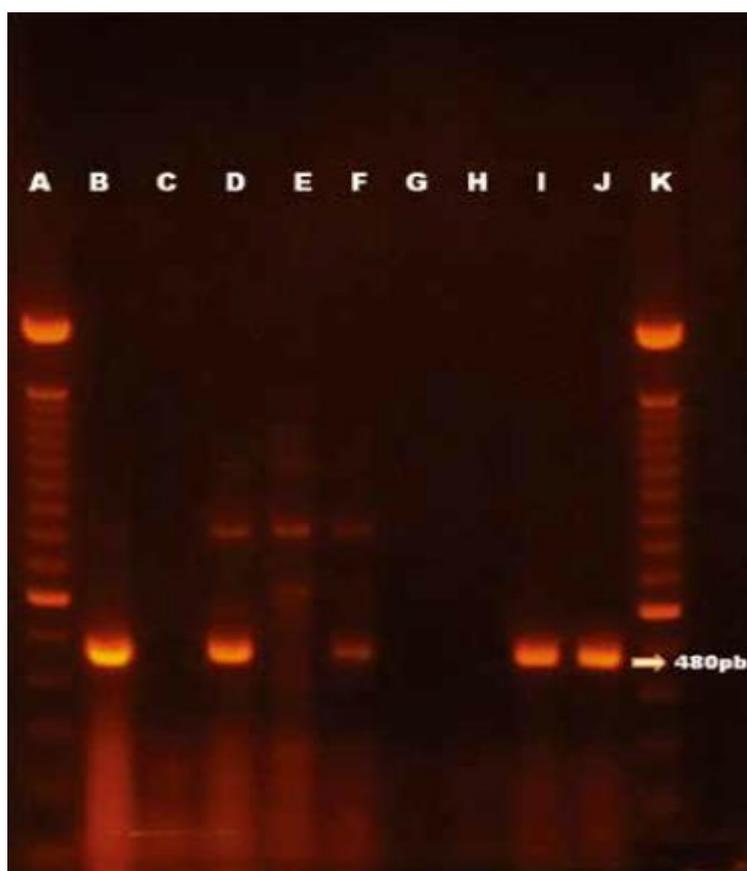
**Figura 9** - Imunohistoquímica anti-cinomose fosfatase alcalina, pulmão com marcação positiva no epitélio de brônquio. Fonte: SONNE et al., 2009.

Atualmente a reação de cadeia da polimerase da transcriptase reversa (RT-PCR) (Figura 10), é considerada o método diagnóstico mais eficaz, no qual se pode detectar o ácido nucleico do vírus na urina e em outros fluidos dos cães. Tanto na encefalite aguda quanto na crônica, é um método ante-mortem eficaz, pois é considerado um teste rápido, sensível e específico para detectar o RNA do vírus da cinomose em sangue total, no líquido cefalorraquidiano, na camada leucoplaquetária e nos tecidos de cães infectados.

Embora os métodos de RT-PCR sejam mais sensíveis, específicos e rápidos em comparação aos métodos de cultura convencionais, eles ainda são

tecnicamente exigentes e requerem várias horas com análises pós-PCR adicionais. A sensibilidade também varia dependendo da fonte da amostra, método de extração e escolha dos primers (LOOTS et al, 2017).

As técnicas de PCR e Nested RT- PCR tem sido utilizadas para o diagnóstico antemortem e *post mortem* da cinomose. Diversos genes têm sido utilizados para o diagnóstico e caracterização das sequências obtidas, porém o gene N, devidamente conservado, tem se mostrado ser o melhor alvo para a amplificação de todas as espécies de CDV (MACEDO, 2016).



**Figura 10** - Eletroforese em gel de agarose dos produtos amplificados pela técnica de RT-PCR para detecção do vírus da cinomose canina.  
Fonte: Arquivo do Instituto Pasteur, São Paulo – SP.

De acordo com GREENE & VANDELDE (2015) a urina ou sangue para PCR apresentou maior sensibilidade que outras amostras, porém, o teste diagnóstico não diferencia o vírus vacinal do vírus natural, podendo levar a um resultado falso positivo.

BENTO et al. (2013) afirmam que a titulação de anticorpos estará aumentada pós vacinação com vírus vivo modificado e pode interferir no teste

de RT-PCR, dando falso positivo. Também afirmam que para o diagnóstico *post mortem* é recomendado a utilização de amostras do SNC, tecido linfoide, pulmão e da vesícula urinária para detectar o vírus através da (IFD) (FREIRE et al., 2019)

Os achados histopatológicos podem revelar broncopneumonia, com necrose do revestimento epitelial das vias aéreas e espessamento de paredes alveolares nos pulmões. Já no estômago, pode-se reportar um alto número de corpúsculos de inclusão viral. Já com relação ao sistema nervoso achados de lesões desmielinizantes, necrose neuronal, gliose e meningoencefalomielite não supurativa podem ser encontrados (PORTELA et al., 2017).

#### 4.6 PROGNÓSTICO E MÉTODOS DE PREVENÇÃO

O desenvolvimento da doença e sua duração são variáveis, com risco de morte variando entre 30 a 80% dos casos. As complicações que surgem devido à imunossupressão, como as broncopneumonias purulentas, as diarreias persistentes e as alterações geradas no sistema nervoso central, agravam o quadro clínico do animal geralmente levando-o a morte, ou indicação a eutanásia, ou ainda podem deixar sequelas crônicas (FREIRIAS, 2017).

Os animais infectados pelo vírus devem permanecer em quarentena para evitar a disseminação para outros animais e a desinfecção do ambiente é de suma importância para sua eliminação. Como não existem terapias antivirais comprovadamente eficazes, a prevenção torna-se a forma de controle mais importante para a doença (MANGIA, 2008).

O neonato que recebe colostro da mãe possui imunidade entre 1 a 4 semanas pós-nascimento, desta forma o protocolo de vacinação deve acontecer após esse período (GREENE e VANDEVELDE). Realizando de forma correta a vacinação, deve ter início a partir da sexta ou oitava semana de vida, respeitando um intervalo de mais ou menos 21 dias, perfazendo um total de 3 doses. E esta deve ser reforçada com 1 ano de idade, já que alguns cães têm maior suscetibilidade nesse período. Desse modo, a vacina com vírus atenuado tem se mostrado uma medida bastante eficaz (SILVA et al., 2015).

Existem vários fatores que interferem na eficácia da vacinação e, por consequência, na imunidade do animal, como por exemplo: a temperatura

corporal interna igual ou superior a 39,8°C, o stress e a presença de comorbidades (MARQUES, 2016).

Os animais que são vacinados com a vacina de vírus vivo modificado/atenuado (*modified live vaccine*) MVL desenvolvem uma forte resposta humoral e celular de longa duração, parecida à infecção natural, e estão protegidos contra o vírus (BUDASZEWSKI, 2017). As vacinas são eficazes em induzir o estado de imunidade dos cães vacinados, garantindo proteção contra a infecção. Estas vacinas são produzidas com amostras do CDV isoladas de cães naturalmente infectados, com amostras Rockborn, Snyder Hill, Onderstepoor, de forma atenuada em cultura celular (BIAZZONO et al., 2001).

Essas vacinas modificadas de vírus vivo são suficientes para o manejo da CDV em cães domésticos, mas em raras ocasiões podem causar encefalite pós-vacinal e levar a doença induzida pela vacina (LOOTS et al, 2017).

É de suma importância que as vacinas administradas sejam certificadas, e que sejam provenientes de laboratórios comprovados a nível nacional e com elevado padrão de segurança. No Brasil é preconizada a utilização de vacinas polivalentes, pois esta possui agentes que previnem outras enfermidades, como parvovirose, leptospirose e hepatite infecciosa canina (GUTIÉRREZ et al., 2015). As vacinas devem ser única e exclusivamente administradas por um profissional capacitado, ou seja, por um Médico Veterinário, a fim de não ocorrerem erros durante a aplicação que prejudicariam a imunização do animal (MARQUES, 2016).

A cinomose possui um prognóstico reservado em sua fase sistêmica e quando ocorre o comprometimento neurológico torna-se desfavorável, com altas taxas de mortalidade, dependendo da cepa viral e idade do animal (FREITAS, 2017).

#### 4.7 TRATAMENTO E NOVAS PERPECTIVAS

O tratamento da doença, inicialmente, consiste em isolar o animal acometido para impedir que ocorra disseminação a outros animais. Não existem antivirais específicos para o tratamento, desta forma a terapêutica é direcionada

de acordo com os sinais clínicos que o animal apresenta (NELSON e COUTO, 2015).

Segundo JERICÓ (2015) o tratamento consiste basicamente em terapia de suporte e sintomática com a utilização de antibióticos de amplo espectro para o controle de infecções oportunistas que podem ocorrer devido à grande imunossupressão, além disso, também são mencionados a umidificação das vias aéreas, brônquos dilatadores, antipiréticos e expectorantes. FREIRE (2019) aponta que as vitaminas do complexo B são tônicos regeneradores da fisiologia nervosa, possuem ação antiálgica, estimulam a mielopoiese, além de estimular o apetite. Devido à formação de radicais livres, é recomendado o uso de antioxidantes, para a proteção do SNC, como as vitaminas C e E (GUTIÉRREZ et al., 2015).

A utilização da vitamina A vem se demonstrando bastante eficaz, a constatação disso se baseou a partir de quando descobriram que a cinomose é uma doença equiparável ao sarampo (infecção viral por um vírus da mesma família e gênero que o vírus da cinomose: Paramyxoviridae – Morbilivirus) e que a eficácia de tratamentos clássicos para o sarampo, que tinham como base o uso da vitamina A, era obtido resultados positivos no tratamento de cães infectados pelo vírus da cinomose, utilizando a dose de 30 mg IM, por 2 dias, no início da infecção, produziram um resultado positivo nesses animais. (RODENEFFER, 2007). Deste modo, a constatação da eficácia da vitamina A no tratamento da cinomose canina, encontra nos cães um aliado singular, que é a sua capacidade de converter vitamina A em ésteres não tóxicos (RAILA, 2002).

Nos casos de diarreia e vômito, devem ser administrados antieméticos, como o cloridrato de ondansetrona na dose de 0,1- 0,22 mg/kg q8-12hrs IV ou cloridrato de metoclopramida. Este é o mais empregado na medicina veterinária, na dose de 0,2- 0,5mg/kg q8rs IV, IM, SC. Além disso há recomendação de restrição alimentar e medicação energética. A fluidoterapia torna-se fundamental, pois nestes casos, além da anorexia causada pela febre e/ou desconforto gástrico, o paciente pode ser levado a uma grave desidratação (AZEVEDO, 2013).

Nos casos em que o paciente apresente sintomas respiratórios podem ser utilizados antibióticos como a ampicilina ou tetraciclinas. É importante salientar que as tetraciclinas são contraindicadas para filhotes, pois pode induzir a

alteração da coloração dos dentes, além de afetar o desenvolvimento dos ossos (GREENE e VANDEVELDE, 2015). AZEVEDO (2013) cita que também podem ser utilizados antibióticos de amplo espectro como a amoxicilina na dose de 10-20mg/Kg/q 12h IM, SC e VO, enrofloxacina na dose de 5mg/kg BID, IV, IM, SC, sulfametoxazol+trimetoprima na dose 15-30mg/kg q12 hrs VO, IV. Estes devem ser administrados por no mínimo sete dias, e se não houver resposta um antibiograma deve ser realizado adequação terapêutica.

A utilização de glicocorticoides não é indicada em casos de infecções agudas. Nos quadros crônicos pode ser benéfico, além disso, pode favorecer o paciente que apresente sintomatologia neurológica (NELSON e COUTO, 2015).

Em muitos casos o soro superimune pode ser utilizado. Este é capaz de levar a soroneutralização de vírus livre (PORTELA, 2017). É indicado para filhotes que não possuem sinais clínicos nervosos, animais não vacinados e sadios que entraram em contato com animais enfermos, mas que não apresentem sintomatologia clínica (AZEVEDO, 2013).

Se o sistema nervoso for afetado, a eficácia desses medicamentos será reduzida. Deste modo, nem sempre os tratamentos convencionais apresentam resultados relevantes. Na fase neurológica a terapia de suporte deve ser mantida e o animal deve ser observado no período de 1 a 2 semanas. Se for observada uma evolução e piora clínica, a eutanásia deve ser considerada. Esta deve ser feita de maneira ética e sempre por um médico veterinário (FREIRE, 2019).

Atualmente muitos tratamentos alternativos estão sendo empregados em pacientes com cinomose, como por exemplo: a fisioterapia, acupuntura, eletroacupuntura, ozonioterapia, e a terapia com células tronco. Essas são ferramentas que podem ser utilizadas para a recuperação e ou amenização das sequelas da doença (MONTEIRO, 2017).

#### **4.7.1 Células tronco e terapia celular**

A utilização de células-tronco vem aumentando nos últimos anos. Esse interesse está relacionado com a capacidade que as células-tronco oferecem na resolução dos mecanismos de reparo e regeneração tecidual. Destaca-se ainda, o fato de poderem ser aplicadas em terapias para diversas doenças,

principalmente nas que se encontram, até o momento, sem sucesso com terapias convencionais (FRANCIOLLI, 2012).

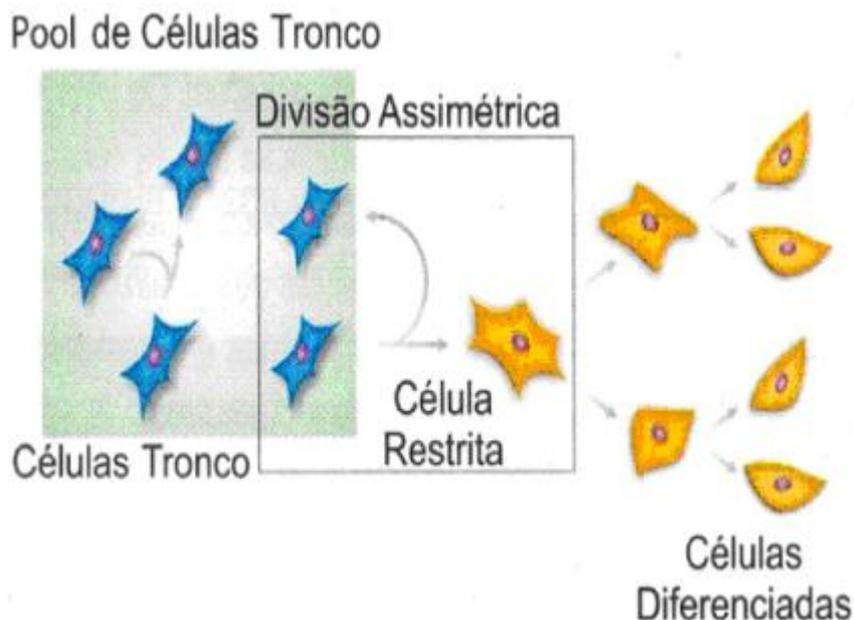
As células-tronco são células indiferenciadas que possuem como principais características a autorrenovação e a diferenciação em diversos tipos celulares de acordo com as condições do microambiente. Estas podem ser classificadas em células-tronco embrionárias e adultas (PINHEIRO, 2016). As primeiras são células pluripotentes e totipotentes, isso vai depender da fase onde são coletadas, as totipotentes são encontradas no oócito fertilizado (zigoto), as isoladas da massa interna dos blastocistos, são células consideradas pluripotentes, as adultas são células multipotentes, encontradas em diversas partes do corpo, especialmente na medula óssea e sangue do cordão umbilical (MULLER, 2013).

Por não envolver as mesmas questões filosóficas, éticas e religiosas observadas durante a utilização de células tronco embrionárias, a utilização de medula óssea de indivíduos adultos abriu um novo horizonte na medicina reparadora, ou regenerativa, onde não há possibilidade de rejeição imunológica, já que as células são autólogas, nem a necessidade de estoque de células em bancos de tecidos, já que o estoque aparentemente é inesgotável (OLIVEIRA, 2008).

As CTs são classificadas de acordo com sua capacidade de especialização e plasticidade em totipotentes, pluripotentes, multipotentes, oligopotentes e unipotentes. Em relação a sua natureza em células-tronco embrionárias e adultas. As CT adultas são divididas em células-tronco hematopoiéticas, mesenquimais, neurais, da pele e do cordão umbilical. Atualmente a mais estudada são as mesenquimais, aonde vem ganhando maior espaço nos trabalhos científicos. Essa pode ser extraída de diversas fontes, como a medula óssea e espinhal, vasos sanguíneos, cordão umbilical, músculo esquelético e células adiposas (MULLER, 2013).

As células-tronco possuem a capacidade de realizar divisão simétrica e assimétrica, (Figura 11) isso vai depender do seu estágio de especialização ou multiplicação. Elas podem sofrer divisão de 3 maneiras: na autorrenovação simétrica a célula mãe dá origem a duas novas células-tronco, na autorrenovação assimétrica a célula mãe dá origem a uma célula-tronco e uma célula semidiferenciada e na diferenciação simétrica a célula mãe dá origem a

duas células semidiferenciadas conforme a necessidade de diferenciação (SILVA, 2012)



**Figura 11** - Representação esquemática da propriedade das células-tronco de se dividirem e permanecem indiferenciadas ou se diferenciam e amadurecem.  
Fonte: ZAGO, 2006.

Entre algumas das teorias das funções dos fatores nas lesões, incluem liberação de moléculas que previnem a morte celular, recrutamento de células tronco do próprio tecido com subsequente diferenciação, interferência na inflamação provocada pelo dano tecidual, modulando a resposta do sistema imune, suporte de moléculas ou enzimas que suprem defeitos metabólicos (MARTINS et al., 2014).

#### 4.7.1.1 Células tronco mesenquimais (ctm)

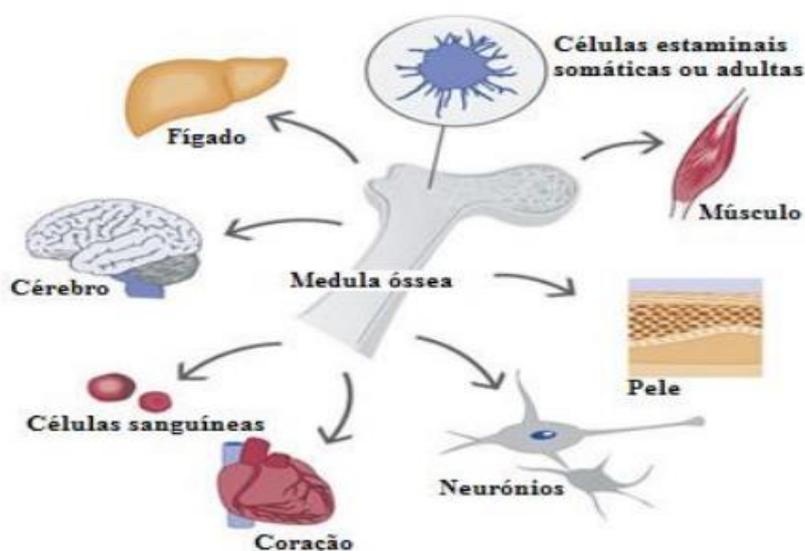
As CTM são células mesodérmicas primordiais presentes em vários tecidos e capazes de se diferenciar *in vitro* e *in vivo* em diferentes tipos de células. O seu potencial terapêutico é explicado principalmente pela produção de moléculas bioativas que fornecem um microambiente regenerativo em tecidos lesionados (MONTEIRO, 2017).

A população de CTMs isoladas do tecido adiposo recebeu atenção especial, devido à facilidade de coleta, abundância e potencial regenerativo.

Critérios mínimos para definir essas células, tanto como fração vascular estromal fresca quanto as CTs de tecido adiposo cultivadas, foram recentemente propostas pela Federação Internacional de Terapia Adipogênica e Sociedade Internacional de Terapia Celular (MARX et al., 2014).

As CTMs constituem uma pequena população celular na medula óssea, correspondendo a uma faixa de 0,001% a 0,01% de todas as células nucleadas medulares. Contudo, podem ser isoladas e expandidas com alta eficiência e induzidas a se diferenciar em múltiplas linhagens em condições de cultura definidas. Existem diversos estudos que demonstram sua capacidade em se diferenciar em diversos tipos celulares, incluindo neurônios, hepatócitos, cardiomiócitos, células do músculo liso e esquelético (MULLER, 2013).

As células-tronco derivadas do tecido adiposo têm sido comumente empregadas na medicina veterinária, principalmente para ossos, tendões e ligamentos lesões e doenças articulares. As CTM podem ser extraídas da medula óssea e espinhal, vasos sanguíneos, cordão umbilical, músculos esqueléticos, tecido adiposo, entre outras (Figura 12). A medula óssea é o local de eleição para o isolamento, por ser de fácil acesso e possuir grande quantidade celular (OLIVEIRA *et al.*, 2010).



**Figura 12** - Esquema de obtenção de CTM a partir de medula óssea e a capacidade de diferenciação em diversos tecidos. Fonte: MARQUES, 2016.

A proporção de CTs transplantadas que são incorporadas ao tecido lesado e que se diferenciam não justifica a melhora funcional observada. Dessa

forma, a regeneração tecidual após a aplicação de CTs pode ser explicada pela liberação de citocinas e fatores tróficos no local da lesão. As CTs possuem a capacidade de migrar e identificar o local lesado, devido principalmente aos fatores quimiotáticos liberados pelo tecido. Além disso, acredita-se que estas células possam liberar outras moléculas devido à resposta de estímulos recebidos (MARX et al., 2014).

São relatadas evidências *in vitro* de que as células-tronco mesenquimais são capazes de estimular a proliferação e a diferenciação de células progenitoras neurais em células da linhagem oligodendrítica. As células-tronco podem promover remielinização da medula espinhal. Também foi demonstrado em estudos que as células-tronco mesenquimais induzem a angiogênese e a formação sináptica, reduzindo a apoptose e toxicidade celular, além de regular o processo inflamatório. Estas afirmações em relação à capacidade funcional das células-tronco mesenquimais demonstram que essa terapia celular pode trazer benefícios clínicos aos animais com seqüela neurológica da cinomose (SANTOS, 2010)

No estudo realizado por PINHEIRO (2016) utilizando células tronco derivadas do epitélio olfativo canino, durante a fase aguda da doença, 8 animais foram selecionados e divididos em dois grupos, grupo suporte (SG) com 5 animais, onde só recebeu a terapia de suporte, e o grupo suporte + terapia celular (SGCT) com 3 animais. Uma alta taxa de mortalidade foi observada em ambos os grupos e como resultado verificou-se a melhora não significativa associada aos sinais clínicos agudos e neurológicos devido à severidade da doença.

Experimento realizado por BRITO (2010) utilizando injeção de células mononucleares de medula óssea alogênicas em 11 cães, destes 7 apresentavam manifestações clínicas agudas ou recentes da doença, dos quais 2 manifestavam paraplegia e incoordenação dos membros pélvicos, com diminuição ou ausência de resposta proprioceptiva, 1 apresentava apenas mioclonias e anemia ferropriva e quatro animais manifestavam sinais crônicos há pelo menos 3 meses e chegando até 4 anos. Dos sete animais com cinomose aguda, 5 apresentaram remissão completa dos sinais clínicos. Destes, apenas 2 não tiveram melhora completa tendo seus responsáveis optado por eutanásia dos animais com sinais crônicos. Três apresentaram melhora visível na primeira

semana após o transplante, contudo, 2 deles após curto período de estabilidade, apresentaram novamente os mesmos sinais clínicos vistos antes do transplante. O animal que apresentava ablesia teve melhora dos outros sinais, mas não recuperou a visão. Nenhum dos animais apresentou neoplasia após 8 meses de acompanhamento.

Em estudo com 7 animais que apresentavam sequelas neurológicas da cinomose e foram submetidos a terapia celular (TC) com células tronco obtidas a partir de tecido adiposo, a TC consistiu na administração de células por via intravenosa. Seis animais receberam 3 aplicações de (CT), com um intervalo de 30 dias e 1 recebeu 2 aplicações. Foi observado que dos 7 cães estudados, 3 alcançaram uma recuperação total e 4 atingiram apenas uma recuperação parcial. Destes quatro, 2 permaneceram com uma sequela neurológica, a mioclonia, e os outros 2 ficaram com duas sequelas neurológicas, a ataxia cerebelar e ataxia vestibular (MARQUES, 2016).

BRITO (2015) relata que o tratamento efetuado durante a fase virêmica da doença demonstrou ser ineficaz, sendo este resultado condizente com o fato de que o vírus afeta negativamente as células precursoras circulantes. A opção terapêutica proporcionada pela injeção sistêmica de células mononucleares de medula óssea alogênicas demonstrou ser, até o presente momento, uma opção segura e promissora para o tratamento das sequelas neurológicas de cinomose em cães. Mesmo no caso de injeções de doadores imunologicamente incompatíveis com os receptores, não houve casos de rejeição ao transplante ou de doenças autoimunes.

#### **4.7.2 Terapia com antivirais**

MANGIA (2008) utilizou a Ribavirina em cães infectados naturalmente pelo vírus da cinomose. Estes apresentavam sinais neurológicos e foram tratados com 30 mg/kg de ribavirina VO, SID, durante 15 dias. Foi observada melhora clínica em 70% dos cães tratados com ribavirina e 80% naqueles tratados com ribavirina associada ao (Dimetil sulfóxido) DMSO. MANGIA (2014) verificou os efeitos colaterais do uso da ribavirina, prednisona e DMSO em cães naturalmente infectados pelo vírus da cinomose, demonstrando que a utilização deste tratamento foi capaz de induzir a anemia e a associação com a prednisona

piorou o quadro de anemia nos cães. É importante frisar que mesmo a ribavirina sendo um antiviral importante, se o vírus da cinomose já se encontrar disseminado pelo SNC, sua ação não surte efeito direto no vírus para promover a sua inibição (VIANA e TEIXEIRA 2015).

Em estudo realizado por BURQUÉZ et al (2017) foi feita a comparação *in vitro* do efeito antiviral da própolis mexicana e três flavonoides (quercetina, naringenina e pinocembrina) em culturas de células infectadas pelo vírus da cinomose (CDV – Canine Distemper Virus). Os tratamentos foram realizados com própolis e flavonóides individualmente e com uma mistura dos 3 flavonóides em três momentos diferentes. A atividade antiviral foi avaliada pelo qPCR em tempo real, pela inibição da expressão relativa do gene da nucleoproteína do vírus, e pela determinação da viabilidade celular através do ensaio colorimétrico (MTT). A própolis aplicada antes da infecção diminuiu a expressão viral, e houve uma maior viabilidade celular. A administração de uma mistura de flavonóides contendo os três antes da infecção induz uma ligeira diminuição na expressão viral, porém não melhora a viabilidade celular. A quercetina administrada no mesmo tempo da infecção diminui a expressão viral e melhora a viabilidade celular, a pinocembrina e a naringenina individualmente não apresentaram ação antiviral no estudo.

XUE (2019) avaliou a eficácia do efeito antiviral da Favipiravir (T-705) contra o vírus da cinomose *in vitro*. Foram utilizadas duas cepas da cinomose canina, CDV-3 e CDV-11, nas linhas celulares vero e DH82. O T-705 inibiu significativamente a replicação do vírus nas células em diferentes concentrações, variando de 2.441  $\mu\text{g} / \text{ml}$  a 1250  $\mu\text{g} / \text{ml}$ . Para investigar se o T-705 ainda poderia mostrar atividade antiviral eficaz e estável durante a administração tardia da droga, foram realizados experimentos ao longo de cinco tempos diferentes (0 h, 12 h, 24 h, 36 h e 48 h após a infecção) onde a Favipiravir exibiu efeitos antivirais eficazes quando administrado em diferentes momentos após a infecção pelo vírus. Deste modo os dados do estudo indicaram fortemente que o T-705 inibiu efetivamente a replicação viral após a infecção por CDV *in vitro* e poderia vir a ser um candidato potencial ao tratamento para CDV.

## 5. CONCLUSÃO

Conclui-se que a Cinomose é uma doença altamente contagiosa e possui altos índices de morbidade e mortalidade, sendo a vacinação a melhor forma de controle e prevenção. Embora seja uma doença muito estudada, ainda não há um tratamento específico. Possui grande importância clínica, devido ao elevado comprometimento do sistema nervoso, dificuldade e custo do tratamento. Além disso, muitos animais que se recuperam sofrem pela apresentação de sequelas. Desta forma, novos estudos como aqueles que empregam células-tronco e estudos utilizando antivirais estão em evidência e representam a esperança de que no futuro o tratamento seja possível.

## 6. REFÊRENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AZEVEDO, E. P. **Abordagem ao paciente acometido por cinomose canina.** Porto Alegre, Rio Grande do Sul Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2013.

BIAZZONO, L.; HAGIWARA, M.K.; CORRÊA, A.R. Avaliação da resposta imune humoral em cães jovens imunizados contra a cinomose com vacina de vírus atenuado. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 38, n. 5, p. 245-250, 2001.

BRITO, H. F. H.; CORAT, M. A. F.; SANTOS, M. R et al. Tratamento de sequelas neurológicas em cães, causadas por infecção pelo vírus da cinomose, através do transplante alogênico de células mononucleares de medula óssea. **Revista Científica de Medicina Veterinária**. n.8, v.24, p.26-29. 2010.

BRITO, H. F. V. M. **Utilização de células mononucleares de Medula óssea para o tratamento de sequelas neurológicas de cinomose canina.** 2015. Tese (Pós graduação em Ciências Veterinárias) – Universidade Federal do Paraná, Paraná 2015.

Budaszewski, R.F et al. Inactivated Recombinant Rabies Viruses Displaying the Canine Distemper Virus Glycoproteins Induce Protective Immunity Against Both Pathogens. **Journal of Virology**, 91(8): e02077-16, 2017.

BÚRQUEZ, M. J. G et al., Comparison between In Vitro Antiviral Effect of Mexican Propolis and Three Commercial Flavonoids against Canine Distemper Virus. **Hindawi Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**. Volume 2018, Article ID 7092416, 9 pages <https://doi.org/10.1155/2018/7092416>

CARVALHO, O. V. et al. **Immunopathogenic and neurological mechanisms of canine distemper virus.** *Advances in Virology*. 1(1):1-10. 2012

DIAS, M. B. M. C. et al. **Cinomose canina: revisão de literatura.** *Medicina Veterinária*. 2012. 6(4): 32-40.

ETTINGER, S. J; FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária: moléstias do cão e do gato.** 4 ed. São Paulo: Manole, 2005.

FRANCIOLLI, A. L.R..**Medicina veterinária regenerativa: multipotencialidade das células da membrana amniótica e do saco vitelino no modelo equino (Equus caballus, Linnaeus 1758).** 2012. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

FREITAS-FILHO et al. E. G. Prevalência, fatores de risco e associações laboratoriais para cinomose canina em jatai-go. **Enciclopédia biosfera**, Centro Científico Conhecer - Goiânia, v.10, n.18; p. 2014 2363

FREITAS, T. A. **CINOMOSE: RELATO DE CASO**. Monografia. Universidade federal do recôncavo da Bahia. 2017.

FREIRIAS, Cristianne Dantas. **Uso de Terapias Complementares no Tratamento de Sequelas de Cinomose: Relato De Caso**. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Medicina Veterinária) - Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Cruz das Almas, 2017.

FREIRE, C. G. V. et al. Cinomose canina: aspectos relacionados ao diagnóstico, tratamento e vacinação. **PUBVET** v.13, n.2, a263, p.1-8, Fev., 2019.

GEBARA, C. M. S.; et al. Detecção do gene da nucleoproteína do vírus da cinomose canina por RT-PCR em urina de cães com sinais clínicos de cinomose. **Arquivo Brasileiro Medicina Veterinária Zootecnia**, v. 56, n 4, p. 480 – 487, 2004a.

GONÇALVES et al. Tratamento com Terapia Neural em cão com sequela de cinomose: Relato de caso. **PUBVET** v.13, n.7, a363, p.1-6, Jul., 2019

GREENE, C. E.; APPEL, M. J. Canine Distemper. In: GREENE, C. E. **Infectious Diseases of the Dog and Cat**. 4 ed. St Louis: Elsevier, 2011. p.25-41.

GREENE, C. E. & Vandeveld, M. (2015). Cinomose. In C. E. Greene (Ed.), **Doenças infecciosas em cães e gatos**. Rio de Janeiro, Brasil: Guanabara Koogan.

GUTIÉRREZ, M. M. B., Gutiérrez, J. A. O., Simón, M. T. C., Gómez, A. D., Bernal, G. D., Prieto, A. G., . . . Fernández, I. S. (2015). **Manual gráfico de imunologia e enfermidades infecciosas do cão e do gato: MedVet**.

JERICÓ, M. M., Kogika, M. M. & Andrade Neto, J. P. (2015). **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. Rio de Janeiro, Brasil: Guanabara Koogan.

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

LOOTS A. K. et al: Advances in canine distemper virus pathogenesis research: a wildlife perspective. **Journal of General Virology**, 2017, 98: 311-321.

MACEDO, C. I.; PEIXOTO, Z. M. P.; CASTILHO, J. G.; OLIVEIRA, R. N.; RODRIGUES, A. C.; ACHKAR, S. M. Diagnóstico de cinomose canina por RT-PCR em amostras de cães do Estado de São Paulo enviadas para o diagnóstico laboratorial da raiva. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, v. 14, n. 1, p. 18-21, 2016.

MANGIA, Simone Henriques. **Tratamento experimental de cães naturalmente infectados com vírus da cinomose na fase neurológica com uso da Ribavirina e Dimetil-sulfóxido(DMSO)**. 2008. 185 f. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, 2008. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/89928>>.

MANGIA, S, H. Et al: **Efeitos colaterais do uso da ribavirina, prednisona e DMSO em cães naturalmente infectados pelo vírus da cinomose.** *Pesq. Vet. Bras.* 34(5):449-454, maio 2014

MARTINS, D, B, et al. CINOMOSE CANINA – REVISÃO DE LITERATURA. *Acta Veterinaria Brasilica*, v.3, n.2, p.68-76, 2009.

MA, S. et al. Immunobiology of mesenchymal stem cells. *Cell Death & Differentiation*, v. 21, n. 2, p. 216-225, 2014.

MARTINS G. R. et al., Células-tronco mesenquimais: características, cultivo e uso na Medicina Veterinária. *Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal* (v.8, n.2) p. 181 – 202, abr - jun (2014).

MARX, Camila *et al.* Acupoint of autologous stromal vascular fraction and allogeneic adipose-derived stem cells to treat hip dysplasia in dogs. *Stem cells international*, v. 2014, 2014.

MARQUES, A. R. P. A. *et al.* **Terapia com células estaminais derivadas do tecido adiposo em cães com sequelas neurológicas da esgana.** 2016. Dissertação de Mestrado.

MEIRELLES LS, Caplan AI, Nardi BN (2008). In search of the in vivo identity of Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells*. 26: 2287-2299.

MULLER, V. S. **Células-Tronco na Regeneração Muscular e Nervosa.** 2013. Monografia apresentada na Universidade Federal do Rio Grande Do Sul (UFRGS), Porto Alegre - RS, 2013.

MORAES, F.C. et al. Diagnóstico e controle da cinomose canina. *PUBVET*, Londrina, V. 7, N. 14, Ed. 237, Art. 1566, Julho, 2013.

NELSON, R.W; COUTO, C.G. **Medicina interna de pequenos animais.** 4.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

NELSON, RW; COUTO CG. **Medicina interna de pequenos animais.** 5.ed. - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

ORSINI, H. *et al.* Marcação imunoistoquímica da expressão astrocitária de proteína glial fibrilar ácida e de vimentina no sistema nervoso central de cães com cinomose. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 65, n. 4-A, p. 1070-1077, 2007.

OLIVEIRA, A. C. et al. Cinomose canina – Relato de caso. *Revista científica eletrônica de Medicina Veterinária.* Garça – SP. 2009.

OLIVEIRA, L. H.; OLIVEIRA, F. **Guia de Saúde do Pet.** São Paulo: Editora Abril, 2010.

PINTO FILHO STL, Treichel TLE, Aramburú Junior JS, Da Rosa MB, et al. (2013). **Células-tronco mesenquimais adultas: características e aplicações experimentais em animais.** Vet. Zootec. 20: 49-59.

PINHEIRO, A. O. *et al.* Controversial results of therapy with mesenchymal stem cells in the acute phase of canine distemper disease. **Genet Mol Res**, V. 15, N. 15, 2016.

PORTELA, V. A . B et al. **Cinomose canina: revisão de literatura.** Medicina Veterinária (UFRPE), Recife, v.11, n.3 (jul-set), p.162-171, 2017

QUINN, P. J. et al. **Microbiologia Veterinária e Doenças Infecciosas.** Porto Alegre: Artmed, 2005.

RAILA, J. et al. Retinol and Retinyl Ester Responses in the Blood Plasma and Urine of Dogs after a Single Oral Dose of Vitamin A. **The Journal of Nutrition**. 2002; 132: 6.

RODENEFFER, C. et al. Disease Manifestations of Canine Distemper Virus Infection in Ferrets Are Modulated by Vitamin A. **Journal of Nutrition**, 2007, 137. p. 1916-1922.

REZENDE, R.S; COELHO, H.E.; KAMIMURA, R.; et al. Análise microscópica do miocárdio ventricular esquerdo em cães soropositivos para cinomose. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. V.29, p. 117-119, 2009.

RAMSEY, I. K. & Tennant, J. R. B. 2010. **Manual de doenças infecciosas em cães e gatos.** São Paulo: Roca.

SEEHUSEN F, Al-Azreg AS, Raddatz BB, Haist V, et al. (2016). Accumulation of extracellular matrix in advanced lesions of canine distemper demyelinating encephalitis. **PLoS One**. 11(7):e0159752.

SANTOS, B. P. C. R. **EFEITO DA ACUPUNTURA NO TRATAMENTO DE ANIMAIS COM SEQUELAS NEUROLÓGICAS DECORRENTES DE CINOMOSE.** Tese mestrado. Universidade estadual paulista (UNESP) – Botucatu. 2013.

SANTOS, R. M. **CINOMOSE EM CÃES NATURALMENTE INFECTADOS:TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS E ANÁLISE FILOGENÉTICA DO GENE DA HEMAGLUTININA DO VÍRUS DA CINOMOSE.** Tese monografia. Universidade Estadual Paulista – UNESP. 2018.

SILVA, M. C.; et al. Aspectos clinicopatológico de 620 casos neurológicos de cinomose em cães. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v.27, n.5, p. 215 – 220, maio 2007.

SILVA, G. M. F. **Células-tronco e Surgimento de Tumores: um estudo comparativo entre o modelo determinístico e o modelo aleatório.** Mestrado

em modelagem Matemática e Computacional. CEFET de MG, Belo Horizonte, 2012.

SILVA A.P. et al. Aspectos moleculares do vírus da cinomose canina e seus impactos na epidemiologia da infecção na América do sul. **Revista CFMV - Conselho Federal de Medicina Veterinária**. 2015. 21(66):72-77.

SILVA, G. A., Araújo, E. K. D., Leite, A. G. P. M., Alencar, D. F., Prado, A. C., Oliveira, W. A. & Cardoso, J. F. S. (2017). Parâmetros hematológicos de cães apresentando corpúsculos de lentz em esfregaço sanguíneo. **PUBVET**, 10(1):1022-1027.

SONNE, L. **Achados patológicos e imunoistoquímicos de cães infectados pelo vírus da cinomose canina**. 2008. 60 f. Tese (Mestrado em Cirurgia, Morfologia e Patologia Animal)-Faculdade de medicina veterinária, Universidade federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2008.

SONNE, L.; OLIVEIRA, E.C.; PESCADOR, C.A.; SANTOS, A.S.; PAVARINI, S.P.; CARISSIMI, A.S.; DRIEMEIER, D. Achados patológicos e imunoistoquímicos em cães infectados naturalmente pelo vírus da cinomose canina. **Pesq. Vet. Bras.v.** 29, n. 2, p.143-149, 2009.

SOUZA, L. **CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS NA TERAPIA DE LESÕES TENDÍNEAS IATROGÊNICAS DE COELHOS: obtenção, aspectos histológicos e ultraestruturais**. 2012. Tese Doutorado em ciencia animal. Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás.

TOZATO, C. d. C., Zadra, V. F., Basso, C. R. & Araújo Junior, J. P. (2016). Canine distemper virus detection by different methods of One-Step RT-qPCR. **Ciência Rural**, 46(9):1601-1606.

VIANA, K. F.; TEIXEIRA, N. S. Ribavirina e fase nervosa da cinomose: cura clínica, mas não esterilizante - Relato de dois casos. **Rev. Bras. Med. Vet.** 2015. 37(1): 29- 32.

XUE, X., Zhu, Y., Yan, L. et al. Eficácia antiviral do favipiravir contra a infecção pelo vírus da cinomose canina in vitro. **BMC Vet Res** 15, 316 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12917-019-2057-8>

ZACHARY, J. F., McGavin, D. & McGavin, M. D. (2012). **Bases da patologia em veterinária**. Rio de Janeiro: Elsevier Brasil.

## APÊNDICE A – DIRETRIZES PARA PUBLICAÇÃO

### Diretrizes para Autores

O periódico RBCV é uma publicação, com acesso e envio de artigos exclusivamente pela Internet ([www.uff.br/rbcv](http://www.uff.br/rbcv)). Editado na Faculdade de Veterinária da Universidade Federal Fluminense, destina-se a publicação de artigos de revisão (a convite do Conselho Editorial), relato de caso (somente serão aceitos relatos que contribuam com o avanço do conhecimento na área), e pesquisas originais nas seguintes seções: Tecnologia e Inspeção de Produtos de Origem Animal, Produção Animal, Medicina Veterinária Preventiva, Patologia e Análises Clínica Veterinária, Clínica Médica e Cirúrgica e Reprodução Animal.

Os artigos encaminhados para publicação são submetidos à aprovação do Conselho Editorial, com assessoria de especialistas da área (revisores ad hoc). Os pareceres têm caráter imparcial e sigilo absoluto, tanto da parte dos autores como dos revisores, sem identificação entre eles. Os artigos, cujos textos necessitam de revisões ou correções, são devolvidos aos autores e, se aceitos para publicação, passam a ser de propriedade da RBCV. Os conceitos, informações e conclusões constantes dos trabalhos são de exclusiva responsabilidade dos autores.

Os manuscritos devem ser redigidos na forma impessoal, espaço entre linhas duplo (exceto nas tabelas e figuras), fonte Times New Roman tamanho 12, em folha branca formato A4 (21,0 X 29,7 cm), com margens de três cm, páginas numeradas seqüencialmente em algarismos arábicos, não excedendo a 20, incluindo tabelas e figuras (inclusive para artigos de revisão). As páginas devem apresentar linhas numeradas (a numeração é feita da seguinte forma: menu arquivo/configurar página/layout/números de linha.../numerar linhas). Não utilizar abreviações não-consagradas e acrônimos, tais como: "o T2 foi menor que o T4, e não diferiu do T3 e do T5". Quando se usa tal redação dificulta-se o entendimento do leitor e a fluidez do texto.

**Citações no texto:** são mencionadas com a finalidade de esclarecer ou completar as idéias do autor, ilustrando e sustentando afirmações. Toda documentação consultada deve ser obrigatoriamente citada em decorrência aos direitos autorais. As citações de autores no texto são em letras minúsculas, seguidas do ano de publicação. Quando houver dois autores, usar “e” e, no caso de três ou mais autores, citar apenas o sobrenome do primeiro, seguido de et al. (não-italico). Menciona-se a data da publicação que deverá vir citada entre parênteses, logo após o nome do autor. As citações feitas no final do parágrafo devem vir entre parênteses e separadas por ponto e vírgula, em ordem cronológica. Deve-se evitar referências bibliográficas oriundas de publicações em eventos técnico-científicos (anais de congressos, simpósios, seminários e similares), bem como teses, dissertações e publicações na internet (que não fazem parte de periódicos científicos). Deve-se, então, privilegiar artigos publicados em periódicos com corpo editorial (observar orientações percentuais e cronológicas no último parágrafo do item “Referências”).

**Citação de citação** (apud): não é aceita.

**Língua:** Portuguesa, Inglesa ou Espanhola.

**Tabela:** deve ser mencionada no texto como Tabela (por extenso) e refere-se ao conjunto de dados alfanuméricos ordenados em linhas e colunas. São construídas apenas com linhas horizontais de separação no cabeçalho e ao final da tabela. A legenda recebe inicialmente a palavra Tabela, seguida pelo número de ordem em algarismo arábico (Ex.: Tabela 1. Ganho médio diário de ovinos alimentados com fontes de lipídeos na dieta). Ao final do título não deve conter ponto final. Não são aceitos quadros.

**Figura:** deve ser mencionada no texto como Figura (por extenso) e refere-se a qualquer ilustração constituída ou que apresente linhas e pontos: desenho, fotografia, gráfico, fluxograma, esquema etc. Os desenhos, gráficos e similares devem ser feitos com tinta preta, com alta nitidez. As fotografias, no tamanho de 10 × 15 cm, devem ser nítidas e de alto contraste. As legendas recebem inicialmente a palavra Figura, seguida do número de ordem em algarismo arábico (Ex.: Figura 1. Produção de leite de vacas Gir sob estresse térmico nos anos de 2005 e 2006). Chama-se a atenção para as proporções entre letras, números e dimensões totais da figura: caso haja necessidade de redução, esses elementos também são reduzidos e correm o risco de ficar ilegíveis. final do título não deve conter ponto final.

**TIPOS E ESTRUTURA DE ARTIGOS PARA PUBLICAÇÃO:**

- 1) **Artigos científicos:** devem ser divididos nas seguintes seções: título, título em inglês, autoria, resumo, palavras-chave, summary, keywords, introdução, material e métodos, resultados e discussão, agradecimentos (opcional) e referências; e
- 2) **Artigos de revisão:** devem conter: título, título em inglês, autoria, resumo, palavras-chave, summary, keywords, introdução, desenvolvimento, conclusões, agradecimentos (opcional) e referências.
- 3) **Relatos de caso:** devem conter: título, título em inglês, autoria, resumo, palavras-chave, summary, keywords, introdução, relato do caso, discussão e conclusões, agradecimentos (opcional) e referências.

Os títulos de cada seção devem ser digitados em negrito, justificados à esquerda e em letra maiúscula.

**Título:** Em português (negrito) e em inglês (itálico), digitados somente com a primeira letra da sentença em maiúscula e centralizados. Devem ser concisos e indicar o conteúdo do trabalho. Evitar termos não significativos como "estudo", "exame", "análise", "efeito", "influência", "avaliação" etc.

**Autores:** A nomeação dos autores deve vir logo abaixo do título em inglês. Digitar o nome completo por extenso, tendo somente a primeira letra maiúscula. Os autores devem ser separados por vírgula. Todos devem estar centralizados. (Ex.: Roberto Carlos de Oliveira). A cada autor deverá ser atribuído um número arábico sobrescrito ao final do sobrenome, que servirá para identificar as informações referentes a ele. No rodapé da primeira página deverá vir justificada a esquerda e em ordem crescente a numeração correspondente, seguida pela afiliação do autor: Instituição; Unidade; Departamento; Cidade; Estado e País. Deve estar indicado o autor para correspondência com o respectivo endereço eletrônico.

**Resumo e Summary:** Devem conter entre 200 e 250 palavras cada um, em um só parágrafo. Não repetir o título. Cada frase deve ser uma informação e não apresentar citações. Deve se iniciar pelos objetivos, descrever o material e métodos e apresentar os resultados seguidos pelas conclusões. Toda e qualquer sigla deve vir precedida da explicação por extenso. Ao submeter artigos em outra língua, deve constar o resumo em português.

**Palavras-chave e keywords:** Entre três e cinco, devem vir em ordem alfabética, separadas por vírgulas, sem ponto final, com informações que permitam a compreensão e a indexação do trabalho. Não são aceitas palavras-chave que já constem do título.

**Introdução:** Deve conter no máximo 2.500 caracteres com espaços. Explicação de forma clara e objetiva do problema investigado, sua pertinência, relevância e, ao final, os objetivos com a realização do estudo.

**Material e Métodos** (exceto para artigos de revisão e relato de caso): Não são aceitos subtítulos. Devem apresentar seqüência lógica da descrição do local, do período de realização da pesquisa, dos tratamentos, dos materiais e das técnicas utilizadas, bem como da estatística utilizada na análise dos dados. Técnicas e procedimentos de rotina devem ser apenas referenciados. Conter número de protocolo de aprovação do Comitê de Ética em Uso de Animais da Instituição de no qual o estudo foi realizado.

**Resultados e Discussão** (exceto para artigos de revisão e relato de caso): Os resultados podem ser apresentados como um elemento do texto ou juntamente com a discussão, em texto corrido ou mediante ilustrações. Interpretar os resultados no trabalho de forma consistente e evitar comparações desnecessárias. Comparações, quando pertinentes, devem ser discutidas e feitas de forma a facilitar a compreensão do leitor.

**Conclusões:** Não devem ser repetição dos resultados e devem responder aos objetivos expressos no artigo.

**Desenvolvimento** (exclusivo para artigos de revisão): Deve ser escrita de forma crítica, apresentando a evolução do conhecimento, as lacunas existentes e o estado atual da arte com base no referencial teórico disponível na literatura consultada.

**Relato de Caso:** neste tópico o autor deverá descrever detalhadamente o relato em questão, oferecendo ao leitor todas as informações necessárias para o seu perfeito entendimento.

**Agradecimentos:** O uso é opcional. Deve ser curto e objetivo.

**Referências:** Devem ser relacionadas em ordem alfabética pelo sobrenome e contemplar todas aquelas citadas no texto. Menciona-se o último sobrenome em maiúsculo, seguido de vírgula e as iniciais abreviadas por pontos, sem espaços. Os autores devem ser separados por ponto e vírgula. Digitálas em espaço simples, com alinhamento justificado a esquerda. As referências devem ser separadas entre si (a separação deve seguir o caminho parágrafo/espacamento e selecione: depois seis pontos). No mínimo 50% das referências devem ser de artigos publicados nos últimos dez anos. Referências de **livros, anais, internet, teses, dissertações, monografias**, devem ser evitadas.