

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS RURAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

NEUROLOGIA DA CINOMOSE CANINA

TESE DE DOUTORADO

Marcia Cristina da Silva

Santa Maria, RS, Brasil

2009

NEUROPATHOLOGIA DA CINOMOSE CANINA

por

Marcia Cristina da Silva

Tese apresentada ao Curso de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Área de Concentração em Patologia Veterinária, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Doutor em Medicina Veterinária**

Orientador: Prof. Claudio Severo Lombardo de Barros

Santa Maria, RS, Brasil

2009

Silva, Marcia Cristina da, 1976-

S586n

Neuropatologia da cinomose canina / por Marcia Cristina da Silva ; Claudio Severo Lombardo de Barros. - Santa Maria, 2009.

110 f. ; il.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Santa Maria, Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, RS, 2009.

1. Medicina veterinária 2. Doenças de cães 3. Doenças virais 4. Cinomose 5. Neuropatologia 6. Desmielinização 7. Encefalite I. Barros, Claudio Severo Lombardo de, orient. II. Título

CDU: 619:591.2

Ficha catalográfica elaborada por
Luiz Marchiotti Fernandes – CRB 10/1160
Biblioteca Setorial do Centro de Ciências Rurais/UFSM

**Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências Rurais
Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Tese de Doutorado

NEUROLOGIA DA CINOMOSE CANINA

elaborada por
Marcia Cristina da Silva

como requisito parcial para obtenção do grau de
Doutor em Medicina Veterinária

COMISSÃO EXAMINADORA:

Claudio Severo Lombardo de Barros, PhD
(Presidente/Orientador)

David Driemeier, Dr. (UFRGS)

Dominguita Lühers Graça, PhD (UFSM)

Claudete Schmidt, Dra. (UFSM)

Alexandre Mazzanti, Dr. (UFSM)

Santa Maria, 30 de março de 2009

RESUMO

Tese de Doutorado
Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária
Universidade Federal de Santa Maria

NEUROPATOLOGIA DA CINOMOSE CANINA

AUTORA: MARCIA CRISTINA DA SILVA

ORIENTADOR: CLAUDIO S. L. BARROS

Data e local da defesa: Santa Maria, 30 de março de 2009.

A cinomose é uma das doenças virais mais prevalentes em cães. Muitos cães são diagnosticados com a doença diariamente em clínicas e hospitais veterinários de todo o país. A forma neurológica da cinomose é fatal na grande maioria das vezes, e a confirmação do diagnóstico clínico através do exame histopatológico se faz necessária em muitos casos. A encefalite por cinomose representa a principal causa de morte ou razão para eutanásia de cães necropsiados no Laboratório de Patologia Veterinária (LPV) da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). Com isso, o grande número de casos de cinomose arquivados no LPV-UFSM proporcionou a realização de um estudo retrospectivo de 620 casos da forma neurológica da doença que serviu como base para a realização de um estudo neuro-histopatológico prospectivo. O presente estudo tem como objetivo realizar uma investigação histopatológica detalhada das alterações no sistema nervoso central (SNC) de cães com cinomose para auxiliar estudantes de patologia e patologistas no diagnóstico da doença. Para isso, foram selecionados 70 casos da forma neurológica da cinomose confirmada pelo achado dos corpúsculos de inclusão característicos no SNC em cães necropsiados no LPV-UFSM. Para determinar a prevalência das lesões, diversas regiões anatômicas do encéfalo e medula espinhal foram selecionadas e sistematicamente examinadas histologicamente em cada caso. As regiões anatômicas mais afetadas, em ordem decrescente, independentemente do tipo de lesão, foram: cerebelo (91,4%), diencéfalo (78,6%), lobo frontal (75,7%), ponte (72,9%) e mesencéfalo (70,0%). Desmielinização foi a lesão mais prevalente, observada em 91,4% dos casos, localizada principalmente no cerebelo (88,6%), ponte (65,7%) e diencéfalo (61,4%). As cinco estruturas anatômicas mais afetadas pela desmielinização foram: teto do quarto ventrículo (68,6%), folhas cerebelares (61,4%), substância medular do cerebelo (61,4%), medula espinhal cervical (46,3%) e tegmento mesencefálico (40,0%). A prevalência das outras lesões foi: encefalite não-supurativa (70,0%), leptomeningite não-supurativa (44,3%), mielite não-supurativa (35,2%), encefalomalacia (31,4%), meningomielite não-supurativa (18,5%), necrose laminar cortical (17,1%), mielomalacia (13,0%), ependimite não-supurativa (7,1%) e plexocoroidite não-supurativa (1,4%). A ocorrência dos corpúsculos de inclusão nas células do SNC foi: astrócitos (82,8%), neurônios (44,3%), gemistócitos (31,4%), células do ependima (22,8%), células meningoteliais (4,3%) e células do plexo coróide (1,4%).

Palavras-chave: doenças de cães; doenças virais; cinomose; neuropatologia; desmielinização; encefalite.

ABSTRACT

Doctoral Thesis in Veterinary Medicine
Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária
Universidade Federal de Santa Maria

NEUROPATHOLOGY OF CANINE DISTEMPER

AUTHOR: MARCIA CRISTINA DA SILVA

ADVISER: CLAUDIO S. L. BARROS

Santa Maria, March 30, 2009.

Canine distemper is one of the most prevalent viral diseases of dogs. Several cases are diagnosed in a daily basis in private practices and veterinary hospitals around the country. Most cases of neurological manifestation of canine distemper are fatal and the diagnosis confirmation by histopathology is often necessary. Canine distemper encephalitis is the main cause of death or reason for euthanasia in dogs necropsied at the Laboratório de Patologia Veterinária (LPV) of the Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). Consequently the large number of canine distemper cases in the LPV-UFSM files prompted the performance of a retrospective study consisting of 620 neurologic cases of canine distemper which served as the basis for a prospective study on the neuro-histopathologic aspects of the disease. The current study was carried out to perform a detailed histopathologic investigation on the changes in the central nervous system (CNS) of dogs affect by canine distemper aiming to help students of veterinary pathology and veterinary pathologists in the correct diagnose of this disease. Seventy dogs necropsied at the LPV-UFSM and with diagnosis of canine distemper confirmed by the finding of characteristic inclusion bodies in the CNS were included in the study. In order to determine the prevalence of the lesions, several anatomical regions were selected from the brain and spinal cord; these sites were consistently microscopically examined in each case. Overall, most affected anatomical regions were, in decreasing order of frequency: cerebellum (91.4%), diencephalon (78.6%), frontal lobe (75.7%), pons (72.9%) and mesencephalon (70.0%). Demyelination was the most prevalent lesion; it was observed in 91.4% of the cases and was located mainly in the cerebellum (88.6%), pons (65.7%) and diencephalon (61.4%). The five structures most affected by demyelination were: roof of the fourth ventricle (68.6%), cerebellar folia (61.4%), cerebellar medulla (61.4%), cervical spinal cord (46.3%) and mesencephalic tegment (40.0%). Other lesions and their prevalence were non-suppurative encephalitis (70.0%), non-suppurative leptomeningitis (44.3%), non-suppurative myelitis (35.2%), encephalomalacia (31.4%), non-suppurative myelitis (18.5%), laminar cortical necrosis (17.1%), myelomalacia (13.0%), non-suppurative ependymitis (7.1%) and plexochoroiditis (1.4%). The occurrence of the inclusion bodies in the cells of the CNS was: astrocytes (82.8%), neurons (44.3%), gemistocytes (31.4%), ependymal cells (22.8%), meningotheial cells (4.3%) and cells of the choroids plexus (1.4%).

Key-words: diseases of dogs; viral diseases; canine distemper; neuropathology; demyelination; encephalitis.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	6
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	7
2.1 Cinomose canina.....	7
2.2 Etiologia.....	8
2.3 Epizootiologia.....	10
2.4 Neuropatogenia.....	13
2.5 Manifestação clínica neurológica.....	19
2.6 Neuropatologia.....	24
2.6.1 Necropsia.....	24
2.6.2 Histopatologia.....	25
2.6.2.1 Distribuição anatômica das lesões histológicas.....	29
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	31
3.1 Estudo retrospectivo.....	31
3.2 Estudo prospectivo.....	31
4 RESULTADOS.....	33
4.1 Estudo retrospectivo.....	33
4.2 Estudo prospectivo.....	35
5 DISCUSSÃO.....	77
5.1 Estudo retrospectivo.....	77
5.2 Estudo prospectivo.....	80
6 CONCLUSÕES.....	90
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	91

1 INTRODUÇÃO

Cinomose é uma doença viral altamente contagiosa que afeta o sistema tegumentar, o sistema respiratório, o sistema gastrintestinal e o sistema nervoso central (SNC). É causada pelo vírus da cinomose canina (VCC), um *Morbillivirus* da família Paramyxoviridae. Além de cães domésticos, ocorre em várias outras espécies de carnívoros. O cão representa o principal reservatório para o vírus da cinomose e serve como fonte de infecção para os carnívoros selvagens. A cinomose acomete cães de qualquer idade, raça e sexo, com maior predileção por filhotes e cães não-vacinados. Os cães infectados pelo VCC podem manifestar sinais clínicos e lesões respiratórias, gastrintestinais, dermatológicas, oftalmológicas e neurológicas, que podem ocorrer em seqüência, simultânea ou isoladamente. Vários sinais neurológicos podem ocorrer e a mioclonia geralmente é considerada a manifestação clássica da infecção pelo VCC.

Estudos em nosso laboratório demonstraram que a encefalomielite por cinomose representa a principal causa de morte ou razão para eutanásia de cães necropsiados no Laboratório de Patologia Veterinária (LPV) da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). Em razão disso, foi desenvolvido um estudo, constante de duas partes, em relação aos casos de cinomose diagnosticados em cães necropsiados no LPV-UFSM.

A primeira parte constou de um trabalho retrospectivo realizado em 620 casos neurológicos de cinomose em cães necropsiados no LPV-UFSM durante o período de 1965 a 2006, descrevendo os aspectos clinicopatológicos da doença (SILVA, M. C. et al. Aspectos clinicopatológicos de 620 casos neurológicos de cinomose em cães. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 27, p. 215-220, 2007) e uma cópia do trabalho é incluída ao final desta tese (Anexo A). Os resultados desse trabalho retrospectivo revelaram limitações inerentes aos levantamentos realizados em arquivos e ensejou um segundo estudo, desta vez prospectivo, realizado em 70 casos de cinomose em cães necropsiados no período de 2006 a 2008. O objetivo dessa segunda parte foi realizar uma investigação histopatológica detalhada das alterações neuropatológicas e sua distribuição no SNC de cães com cinomose, visando auxiliar estudantes de patologia e patologistas no diagnóstico da cinomose. Vantagens encontradas na avaliação dos resultados nessa segunda parte são devidas a que no estudo prospectivo, puderam ser selecionadas várias áreas do encéfalo e medula espinhal e essas mesmas áreas foram sistematicamente avaliadas.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Cinomose canina

Cinomose canina é uma doença viral que causa imunossupressão grave e comprometimento multissistêmico caracterizado principalmente por lesões respiratórias, gastrintestinais, dermatológicas, oftalmológicas e neurológicas (SUMMERS et al., 1995; FENNER, 2004; GREENE; APPEL, 2006). No sistema nervoso central (SNC) a cinomose está relacionada com infecção persistente pelo vírus da cinomose canina (VCC) resultando em doença desmielinizante multifocal progressiva (SCHOBESBERGER et al., 2002; VANDEVELDE; ZURBRIGGEN, 2005).

Devido às semelhanças com algumas doenças de pessoas, como esclerose múltipla e panencefalite esclerosante subaguda, os cães foram utilizados como modelos experimentais na tentativa de elucidar a patogênese ainda incerta dessas doenças (INNES; SAUNDERS, 1962; KOESTNER, 1975; VANDEVELDE; ZURBRIGGEN, 2005).

A cinomose é disseminada mundialmente e causou alta mortalidade até que vacinas eficazes começaram a ser comercializadas no final da década de 1950 (CHAPPUIS, 1995; McVEY; KENNEDY, 2008). Novas estratégias para o controle da cinomose têm sido desenvolvidas e vacinas recombinantes tornaram-se disponíveis recentemente na tentativa de evitar reações adversas, como a encefalite pós-vacinal, que ocorre ocasionalmente em alguns cães vacinados com a vacina tradicional com vírus vivo atenuado (GREENE, 2008; McVEY; KENNEDY, 2008). O desenvolvimento de vacinas de DNA está em fase experimental (McVEY; KENNEDY, 2008).

A cinomose é endêmica em muitos países e desde a última década é considerada re-emergente em vários locais que tinham a doença outrora controlada pela vacinação (BLIXENKRONE-MØLLER et al., 1994; GEMMA et al., 1996; EK-KOMMONEN, et al.; 1997; GRIOT et al., 2003; LAN et al., 2006; NORRIS et al., 2006; SCHODER et al., 2006; KAPIL et al., 2008a). Surtos também têm ocorrido em todo o mundo relacionados com intervalos inadequados na periodicidade da vacinação (GREENE, 2008), e, casos foram diagnosticados em locais em que a doença não ocorria, como a Nigéria (EZEIBE, 2005).

Em muitos surtos, novas cepas foram isoladas, e em outros, cepas de determinadas áreas foram identificadas em locais distantes, como cepas da linhagem Ártica na Itália e cepas da linhagem Americana na Hungria (IWATSUKI et al., 1997; AN et al., 2008; KAPIL et al., 2008a; MARTELLA et al., 2008; McVEY; KENNEDY, 2008).

A cinomose é endêmica no Brasil, e estudos sorológicos recentes demonstraram que a maioria dos cães não-vacinados de algumas cidades do Rio Grande do Sul está susceptível à infecção pelo VCC (DEZENGRINI et al., 2007; HARTMANN et al., 2007). Num estudo realizado em Santa Maria constatou-se que apenas 17,4% dos cães não-vacinados são soropositivos (DEZENGRINI et al., 2007), enquanto em Novo Hamburgo e Porto Alegre a prevalência de cães soropositivos foi ainda menor (9,2%). Em outro estudo constatou-se que 60% dos cães vacinados do município de Pelotas não apresentam anticorpos ou têm títulos muito baixos, indicando que algumas vacinas contra a cinomose utilizadas no Brasil produzem proteção incompleta (HASS et al., 2008). Nos Estados Unidos, muitas vacinas comerciais contêm cepas da linhagem Americana-1, como a Snyder Hill, Onderstepoort e Lederle, no entanto, essa linhagem não tem circulado atualmente nesse país (KAPIL et al., 2008a; McVEY; KENNEDY, 2008).

Na Mesorregião do Centro Ocidental Rio-Grandense, a cinomose é a principal causa de morte ou razão para eutanásia em cães, contribuindo com 12,4% de todos os óbitos (FIGHERA et al., 2008).

2.2 Etiologia

O vírus da cinomose canina (VCC) pertence à família Paramyxoviridae, gênero *Morbillivirus* e é antigenicamente relacionado ao vírus do sarampo (ÖRVELL; NORRBY, 1980; SUMMERS; APPEL, 1994), da peste dos pequenos ruminantes, da peste bovina (GREENE; APPEL, 2006; ARNS et al., 2007), da cinomose dos golfinhos, da cinomose das focas e da cinomose dos botos (GREENE; APPEL, 2006; BEINEKE et al., 2009). O VCC é um vírus RNA de fita simples de 150-250 nm, de simetria helicoidal e envelopado (PARDO et al., 2005; GREENE; APPEL, 2006; ORSINI; BONDAN, 2008).

Morfologicamente, o VCC é constituído por seis proteínas estruturais: três internas (proteínas L, N e P) e três inseridas no envelope (proteínas M, H e F) (BARRETT, 1999; ZEE; MacLACHLAN, 2004; ORSINI; BONDAN, 2008). A proteína N (nucleocapsídeo) é

responsável pela proteção do material genético e as proteínas L (polimerase) e P (fosfoproteína), também conhecidas como complexo polimerase, estão envolvidas na transcrição e na replicação do RNA viral (BARRETT, 1999; ORSINI; BONDAN, 2008). Um fragmento da proteína P, 388-bp, pode ser amplificado por técnica de PCR, é conhecido como *primer* universal dos morbilivírus e tem proporcionado muitas informações filogenéticas e taxonômicas do vírus (HARDER; OSTERHAUS, 1997).

As proteínas L, N, P e o RNA viral formam o complexo ribonucleoprotéico (complexo RNP). A proteína M (matriz) é importante para a maturação viral e funciona como conectora das glicoproteínas de superfície (F e H) ao nucleocapsídeo (BARRETT, 1999; ORSINI; BONDAN, 2008; BEINEKE et al., 2009). As glicoproteínas H (hemaglutinina) e F (fusão) desempenham funções importantes na patogenia da neuroinvasividade; a proteína H é responsável pela adsorção do vírus aos receptores da célula do hospedeiro, e a F pela fusão do envelope viral na membrana celular do hospedeiro (BARRETT, 1999; ZEE; MacLACHLAN, 2004; PARDO et al., 2005; ARNS et al., 2007; ORSINI; BONDAN, 2008), possibilitando a entrada do complexo RNP no citoplasma da célula. A proteína F também é responsável pela disseminação do vírus de célula para célula e pela fusão entre as células do hospedeiro, pois confere a formação de sincícios (ZEE; MacLACHLAN, 2004).

Existe uma correlação direta entre a capacidade de fusão celular com os níveis de atenuação do VCC, isto é, quanto mais atenuada é a cepa, maior é a sua capacidade de formação de sincícios *in vitro*, e a identificação da capacidade de fusão de determinadas cepas auxilia na diferenciação entre cepas vacinais atenuadas e isolados de campo (GREENE; APPEL, 2006). O VCC possui apenas um sorotipo, porém os isolados de campo têm apresentado variabilidade antigênica considerável, podendo ser divididos em linhagens, que apresentam variações de patogenicidade e virulência (ZEE; MacLACHLAN, 2004; ARNS et al., 2007; McVEY; KENNEDY, 2008), associadas principalmente com a área geográfica onde a cepa foi isolada (SUMMERS et al., 1984). Várias linhagens do VCC são reconhecidas: Americana-1, Americana-2, Européia e Ártica (McVEY; KENNEDY, 2008).

Quanto à resistência aos agentes físicos e químicos, o VCC é altamente sensível à luz ultravioleta, dessecação e altas temperaturas. O VCC é destruído em 30 minutos a 50-60°C, em uma hora a 37°C, em três horas a 20°C e permanece viável por várias semanas em temperaturas próximas da congelação (ZEE; MacLACHLAN, 2004; GREENE; APPEL, 2006). O VCC pode sobreviver nos tecidos por 48 horas a 25°C e por 14 dias a 5°C; a infectividade viral é perdida em pH acima de 10,4 ou abaixo de 4,4, e é estável em pH 7,0

(SHEN; GORHAM, 1980). O envelope viral é sensível ao éter, clorofórmio, formol e desinfetantes à base de amônia (ZEE; MacLACHLAN, 2004; GREENE; APPEL, 2006). Os procedimentos de desinfecção de rotina geralmente são suficientes para a destruição do vírus em canis, clínicas ou hospitais veterinários e, em climas quentes, o vírus não é viável por muito tempo em canis após a remoção dos cães infectados (GREENE; APPEL, 2006).

2.3 Epizootiologia

A cinomose é endêmica mundialmente e tem uma grande variedade de hospedeiros (APPEL; SUMMERS, 1995). A maioria das famílias de carnívoros terrestres é susceptível à infecção natural pelo vírus da cinomose canina (VCC) (APPEL; SUMMERS, 1995; GREENE; APPEL, 2006) e, em pelo menos 10 das 18 famílias da ordem Carnivora, há casos de susceptibilidade ao VCC (APPEL; SUMMERS, 1995; MOLL et al., 1995) (Quadro 1). Além disso, casos de encefalite fatal pelo VCC foram descritos em mamíferos não-carnívoros, como o macaco-japonês (*Macaca fuscata*) e o porco-do-mato (*Tayassu tajacu*), que pertencem às famílias Cercopithecidae (Ordem Primata) e Tayassuidae (Ordem Artiodactyla), respectivamente (DEEM et al., 2000).

Algumas espécies de carnívoros terrestres também têm sido infectadas experimentalmente, apresentando graus variados de susceptibilidade (APPEL; SUMMERS, 1995). Dependendo da espécie do hospedeiro e da capacidade do sistema imunológico do indivíduo, a mortalidade durante os surtos pode chegar a 80% (HARDER; OSTERHAUS, 1997).

Entre os felídeos, casos esporádicos de cinomose foram descritos a partir da década de 1950 e afetaram dois leopardos (*Panthera leo*), um tigre-de-bengala (*Panthera tigris tigris* ou *Panthera tigris bengalensis*) (BLYTHE et al., 1983), um tigre-siberiano (*Panthera tigris altaica*) (GOULD; FENNER, 1983) e dois leopardos-das-neves (*Panthera uncia*) (FIX et al., 1989). Até então, acreditava-se que os membros dessa família eram naturalmente resistentes à infecção pelo VCC (IKEDA et al., 2001). No entanto, em 1991 e 1992 ocorreram três surtos em parques de preservação da vida selvagem nos Estados Unidos, envolvendo 46 animais e causando a morte de 21 deles, todos com manifestação neurológica, incluindo sete leões africanos, seis leopardos (*Panthera pardus*), dois tigres-de-bengala, dois tigres híbridos siberiano-bengala, um tigre-siberiano, um leopardo-chinês (*Panthera pardus japonensis*) e

Quadro 1 – Espécies da Ordem Carnivora susceptíveis à infecção pelo vírus da cinomose canina.

Família	Gênero	Espécie	Referências	
Felidae	Panthera	Leão-africano (<i>Panthera leo</i>)	APPEL et al., 1994; ROELKE-PARKER et al., 1996.	
		Tigre (<i>Panthera tigris</i>)	BLYTHE et al., 1983; GOULD; FENNER, 1983.	
		Leopardo (<i>Panthera pardus</i>)	APPEL et al., 1994, HARDER et al., 1996.	
		Onça-pintada (<i>Panthera onca</i>)	APPEL et al., 1994.	
		Leopardo-das-neves (<i>Panthera uncia</i>)	FIX et al., 1989.	
	Leopardus	Jaguatirica (<i>Leopardus pardalis</i>)	FIGLIANO et al., 2007.	
Viverridae	Arctictis	Binturong (<i>Arctictis binturong</i>)	HUR et al., 1999; CHANDRA et al., 2000.	
	Paguma	Gato-de-Algália (<i>Paguma larvata</i>)	MACHIDA et al., 1992; TAKAYAMA et al., 2008.	
Hyaenidae	Crocuta	Hiena-pintada (<i>Crocuta crocuta</i>)	HAAS et al., 1996; HARRISON et al., 2004.	
Canidae	Vulpes	Raposa-vermelha (<i>Vulpes vulpes</i>)	MOLLER; NIELSEN; 1964; FRÖLICH et al., 2000; SOBRINO et al., 2008; SANTOS et al., 2009.	
		Raposa-orelhuda (<i>Vulpes macrotis</i>)	MOLLER; NIELSEN; 1964; CYPHER et al., 1998.	
		Feneco (<i>Vulpes zerda</i>)	DEEM et al., 2000.	
	Nyctereutes	Cão-racum (<i>Nyctereutes procyonoides</i>)	MACHIDA et al., 1993.	
		Otocyon	Raposa-orelha-de-morcego (<i>Otocyon megalotis</i>)	DEEM et al., 2000.
	Urocyon	Raposa-cinzenta (<i>Urocyon cinereoargenteus</i>)	MOLLER; NIELSEN; 1964; HOFF; BIGLER, 1974; DEEM et al., 2000.	
		Chrysocyon	Lobo-guará (<i>Chrysocyon brachyurus</i>)	DEEM et al., 2000; MAIA; GOUVEIA; 2002; DEEM; EMMONS, 2005.
	Speothos	Cachorro-vinagre (<i>Speothos venaticus</i>)	McINNES et al., 1992, DEEM et al., 2000.	
	Pseudalopex	Graxaim-do-campo (<i>Pseudalopex gymnocercus</i>)	FIGLIANO et al., 2007.	
		Canis	Lobo (<i>Canis lupus</i>)	JOHNSON et al., 1994; DEEM et al., 2000; SANTOS et al., 2009.
			Cão doméstico (<i>Canis lupus familiaris</i>)	DEEM et al., 2000.
			Dingo (<i>Canis lupus dingo</i>)	GESE et al., 1991; GESE et al., 1997; CYPHER et al., 1998; DEEM et al., 2000.
			Coioete (<i>Canis latrans</i>)	ALEXANDER et al., 1996; BILDT et al., 2002; McCARTHY et al. 2007.
	Lycaon	Cão-selvagem-africano (<i>Lycaon pictus</i>)		
Ursidae	Ailuropoda	Panda-gigante (<i>Ailuropoda melanoleuca</i>)	MAINKA et al., 1994; DEEM et al., 2000.	
		Ursus	Urso-negro-americano (<i>Ursus americanus floridanus</i>)	DUNBAR et al., 1998; DEEM et al., 2000.
			Urso-pardo (<i>Ursus arctos horribilis</i>)	DEEM et al., 2000.
			Urso-polar (<i>Ursus maritimus</i>)	DEEM et al., 2000.
	Tremarctos	Urso-de-óculos (<i>Tremarctos ornatus</i>)	DEEM et al., 2000.	
Ailuridae	Ailurus	Panda-vermelho (<i>Ailurus fulgens</i>)	BUSH et al., 1976; DEEM et al., 2000.	
Mephitidae	Mephitis	Skunk-listrado (<i>Mephitis mephitis</i>)	KEYMER; EPPS, 1969; DITERS; NIELSEN, 1978; MOLL et al., 1995; DEEM et al., 2000.	
Procyonidae	Procyon	Racum-norte-americano (<i>Procyon lotor</i>)	HOFF; BIGLER, 1974; ROSCOE, 1993; LEDNICKY et al., 2004.	
	Potos	Jupará-verdadeiro (<i>Potos flavus</i>)	KAZACOS et al., 1981.	
Mustelidae	Lutra	Lontra-européia (<i>Lutra lutra</i>)	SCOTT, 1979; MOLL et al., 1995; DEEM et al., 2000.	
		Lontra-canadense (<i>Lutra canadensis</i>)	MOS et al., 2003.	
	Meles	Texugo-europeu (<i>Meles meles</i>)	KEYMER; EPPS, 1969; MOLL et al., 1995; DEEM et al., 2000.	
		Taxidea	Texugo-americano (<i>Taxidea taxus</i>)	KEYMER; EPPS, 1969; GOODRICH et al., 1994; DEEM et al., 2000.
	Mustela	Marta-americana (<i>Mustela vison</i>)	MOLLER; NIELSEN, 1964; KEYMER; EPPS, 1969.	
		Marta-européia (<i>Mustela lutreola</i>)	SUTHERLAND-SMITH et al., 1997.	
		Ferret-doméstico (<i>Mustela putorius furo</i>)	KEYMER; EPPS, 1969; STANTON et al. 2003; PERPIÑÁN et al., 2008; ZEHNDER et al., 2008.	
	Galictis	Melogale	Ferret-de-patas-pretas (<i>Mustela nigripes</i>)	WILLIAMS et al., 1988.
			Doninha (<i>Mustela nivalis</i>)	KEYMER; EPPS, 1969.
		Martes	Arminho (<i>Mustela erminea</i>)	KEYMER; EPPS, 1969.
Furão (<i>Galictis vittata</i>)			KEYMER; EPPS, 1969.	
	Furão-texugo-chinês (<i>Melogale moschata</i>)	CHEN et al., 2008.		
	Marta-européia (<i>Martes martes</i>)	AN et al., 2008.		
	Fuinha (<i>Martes foina</i>)	MOLL et al., 1995; FRÖLICH et al., 2000.		

duas onças-pintadas (*Panthera onca*) (APPEL et al., 1994).

Em 1994, um grande surto de cinomose causou morte e o desaparecimento de cerca de mil leões no Parque Nacional do Serengeti, na Tanzânia, o que correspondia a aproximadamente um terço da população (ROELKE-PARKER et al., 1996). Os leões apresentavam convulsões e mioclonias e as lesões observadas foram de encefalite e pneumonia (ROELKE-PARKER et al., 1996).

De novembro de 1993 a junho de 1994, muitos filhotes de hienas-pintadas (*Crocuta crocuta*) morreram de cinomose no Serengeti e a cepa isolada desses casos mostrou diferenças entre os isolados de cães domésticos errantes, entretanto, apresentou muitas semelhanças com os isolados do surto que afetou os leões do parque (HAAS et al., 1996). Uma população de aproximadamente 30 mil cães domésticos circunda o Serengeti e a maioria desses cães não são vacinados. Esses cães representam o principal reservatório para o vírus e atuam como importante fonte de infecção para os carnívoros selvagens (ROELKE-PARKER et al., 1996; GREENE; APPEL, 2006).

Embora as hienas-pintadas tenham sido incriminadas como fonte de infecção do VCC para os leões do Serengeti (ROELKE-PARKER et al., 1996), acredita-se que a alta densidade populacional de cães domésticos a oeste do parque tenha sido a fonte mais provável do vírus nesse surto (CLEAVELAND et al., 2000). A marcada estiagem que castigou o Serengeti no final de 1993 forçou grande número de bovinos selvagens a procurar pastagens na periferia do parque, como no Distrito de Serengeti, causando aumento da caça local; e a abundante quantidade de carcaças frescas próximas às vilas atraiu cães domésticos e carnívoros selvagens, aumentando a possibilidade de transmissão do VCC entre as espécies (CLEAVELAND et al., 2000). Acredita-se que a infecção pelo VCC pode ter contribuído para a extinção do tigre-da-Tasmânia (*Thylacinus cynocephalus*) no início do século XX (McCARTHY et al., 2007).

Um estudo retrospectivo realizado na Suíça com 42 leões e tigres provenientes de zoológicos e circos, necropsiados entre 1972 e 1992, indicou que a infecção pelo VCC ocorria desde 1972 e foi responsável por aproximadamente 45% das mortes nestes animais (MEYERS et al., 1997). A prevalência da cinomose em felinos selvagens da Ásia é desconhecida (IKEDA et al., 2001), entretanto, em um estudo realizado na Índia, a soroprevalência do VCC em leões-asiáticos (*Panthera leo persica*) de cativeiro foi superior a 85% (RAMANATHAN et al., 2007).

Gatos domésticos (*Felis sylvestris catus*) são susceptíveis à infecção experimental pelo VCC, mas evidências de infecção natural, doença clínica ou mutação viral nunca foram

observadas (APPEL et al., 1974; HARDER; OSTERHAUS, 1997). Na década de 70, infecção experimental com o VCC em gatos domésticos e suínos (*Sus scrofa domesticus*) resultou em soroconversão, mas não em doença clínica (APPEL et al., 1974). Em um estudo realizado na Ásia com 100 gatos domésticos, no período de 1970 a 1990, alguns gatos apresentaram anticorpos contra o VCC, indicando que ocorreu infecção natural nessa espécie pelo menos a partir de 1982 no Japão, mas que o VCC tem baixa patogenicidade em gatos domésticos (IKEDA et al., 2001). Foi sugerido que o principal modo de transmissão do vírus entre os gatos domésticos ocorre pelo contato direto ou indireto com cães infectados (IKEDA et al., 2001). Segundo informações de um autor (WOLF, 2004), o maior temor dos clínicos de gatos norte-americanos é que um dia ocorra alguma mutação viral que torne o vírus adaptado a infectar e causar lesão e sinais clínicos nessa espécie, o que poderia levar a uma pandemia, semelhante ao que ocorreu com a parvovirose em cães no final da década de 70.

2.4 Neuropatogenia

A ocorrência de lesões no sistema nervoso central (SNC) decorrente da infecção pelo vírus da cinomose canina (VCC) depende basicamente de três fatores: idade, estado imunológico do hospedeiro e cepa viral (GREENE; APPEL, 2006). Fatores relacionados com a idade, como o desenvolvimento e a eficiência do sistema imunológico podem influenciar na intensidade do quadro clinicopatológico (KRAKOWKA; KOESTNER, 1976). Filhotes são mais susceptíveis às infecções porque são incapazes de produzir uma quantidade adequada de anticorpos neutralizantes contra o vírus (GILLESPIE, 1962; APPEL, 1969). Alguns autores apontam que apesar da maior susceptibilidade de infecção em cães jovens, cinomose também ocorre em cães com idade bem avançada, entre 11 e 13 anos (McGRATH, 1960; VANDEVELDE et al., 1982b). Além disso, em um estudo recente (FIGHERA et al., 2008), cinomose foi a causa de morte ou razão para eutanásia em 12,4% dos casos analisados no LPV-UFSM.

A resistência à infecção pelo VCC relacionada com a idade foi demonstrada em um estudo experimental, que resultou em 85% de letalidade dos filhotes que foram infectados aos sete dias de idade, em contraste com 28,5% de letalidade dos filhotes que foram infectados entre quatro e oito semanas de idade (KRAKOWKA; KOESTNER, 1976). A maior susceptibilidade de filhotes à infecção pelo VCC também foi observada em outros estudos

(VANDEVELDE et al., 1982b; HEADLEY; GRAÇA, 2000; KOUTINAS et al., 2002; SILVA et al., 2007).

As diferenças biológicas entre as cepas do VCC se refletem na localização e intensidade das lesões no SNC, pois são influenciadas pela variação do tropismo viral pelas células no SNC; ou seja, algumas cepas infectam predominantemente neurônios e produzem lesão grave, principalmente na substância cinzenta, com pouca desmielinização, enquanto outras cepas apresentam maior tropismo por células da glia, particularmente astrócitos, e infectam menos os neurônios, causando principalmente desmielinização (SUMMERS et al., 1984).

Os cães susceptíveis são infectados pela inalação de aerossóis ou pela ingestão de gotículas infectantes presentes nas secreções corporais de cães infectados, principalmente nasal e ocular, que começam a eliminar o vírus cerca de sete dias após a infecção (GILLESPIE, 1962; GREENE; APPEL, 2006). O VCC replica em macrófagos das tonsilas e linfonodos bronquiais, causando imunossupressão grave e de longa duração (APPEL, 1969), e cerca de 10 dias pós-infecção o vírus se dissemina pelas vias linfática e hematogena para praticamente todos os órgãos, infectando uma grande variedade de células dos sistemas respiratório, digestivo, urinário, endócrino, reprodutivo, linfóide (APPEL, 1969; APPEL, 1970), tegumentar (GRÖNE et al., 2003; GRÖNE et al., 2004; KOUTINAS et al., 2004), nervoso central (APPEL, 1969; APPEL, 1970) e vascular (KRAKOWKA et al., 1987).

Alguns pesquisadores acreditam que na maioria dos casos de cinomose, senão em todos, o VCC atinge o SNC, mesmo naqueles casos em que os cães não manifestam transtornos neurológicos (GIBSON et al., 1965; SUMMERS et al., 1995). Assim, nos casos em que os sinais sistêmicos progridem para manifestação neurológica, provavelmente ocorre falha do hospedeiro em eliminar o vírus que invadiu o SNC (SUMMERS et al., 1995). No SNC o VCC causa panencefalite e pode infectar virtualmente qualquer célula, tanto as de origem neuroectodérmica como as de origem mesodérmica (SUMMERS; APPEL, 1994).

O mecanismo de invasão e disseminação do VCC no SNC é motivo de discussão entre muitos pesquisadores (HIGGINS et al., 1982a; VANDEVELDE et al., 1985; AXTHELM; KRAKOWKA, 1987; KRAKOWKA et al., 1987; VANDEVELDE; ZURBRIGGEN, 1995; VANDEVELDE; ZURBRIGGEN, 2005). Acredita-se que a neuroinvasão do VCC ocorra principalmente por via hematogena, associada a linfócitos e monócitos infectados que atravessam as barreiras hematoencefálica e hemato-plexocoroidea (HIGGINS et al., 1982a; VANDEVELDE; ZURBRIGGEN, 2005; BEINEKE et al., 2009). A invasão via líquido cefalorraquidiano (LCR) é sugerida pela transferência do vírus das células epiteliais do plexo

coróide para linfócitos do LCR, com subsequente infecção das células do epêndima (HIGGINS et al., 1982b; VANDEVELDE et al., 1985; VANDEVELDE; ZURBRIGGEN, 1995; VANDEVELDE; ZURBRIGGEN, 2005). Lesões nas áreas periventriculares e subpiaais acompanhadas pela detecção do vírus em células epiteliais do plexo coróide e do epêndima confirmam esse modo de invasão (HIGGINS et al., 1982a; VANDEVELDE et al., 1985; VANDEVELDE; ZURBRIGGEN, 1995; VANDEVELDE; ZURBRIGGEN, 2005).

Um recente estudo experimental realizado em *ferrets* (*Mustela putorius furo*) demonstrou que o VCC também pode penetrar no SNC pelo nervo olfatório (RUDD et al., 2006). Na mucosa olfatória, os dendritos dos neurônios olfatórios estão em contato muito próximo com as células epiteliais respiratórias, permitindo a transição do vírus entre essas células (RUDD et al., 2006). Os axônios dos neurônios olfatórios infectados atravessam a placa cribiforme do etmóide e fazem sinapses no bulbo olfatório, permitindo a disseminação do vírus para estruturas profundas do encéfalo, como o lobo piriforme, hipocampo e hipotálamo (RUDD et al., 2006). Embora essa via de infecção não tenha sido comprovada em cães, a similaridade entre o curso da cinomose entre *ferrets* e cães sugere que a neuroinvasividade do VCC pela via olfatória também pode ocorrer em cães (RUDD et al., 2006; BEINEKE et al., 2009).

Alguns pesquisadores acreditam que o VCC invade o SNC pelos espaços de Virchow-Robin, através de linfócitos e monócitos infectados provenientes da circulação sistêmica (SUMMERS et al., 1979; VANDEVELDE; ZURBRIGGEN, 2005). Estudos sequenciais demonstraram a presença do VCC em macrófagos nas leptomeninges a partir do nono dia pós-infecção, e depois em células mononucleares nos espaços de Virchow-Robin, células mononucleares do LCR, células epiteliais do plexo-coróide e epêndima, pericitos, astrócitos e por último em neurônios (neurônios da camada de células granulares do cerebelo, células de Purkinje, neurônios corticais, neurônios dos núcleos basais, neurônios do hipocampo e neurônios da medula espinhal) em torno do 18º dia pós-infecção (APPEL, 1969; APPEL, 1970; HIGGINS et al., 1982a).

Outros pesquisadores afirmam que a invasão viral ocorre pela infecção das células endoteliais dos capilares e vênulas do SNC (GIBSON et al., 1965; KRAKOWKA et al., 1987), e o antígeno viral foi detectado nessas células entre o quinto e sexto dias pós-infecção; alguns dias antes dos linfócitos da circulação sistêmica chegar aos espaços de Virchow-Robin (KRAKOWKA et al., 1987). Esses pesquisadores demonstraram que a sequência da disseminação do vírus no SNC ocorre das células endoteliais para os podócitos perivasculares dos astrócitos e então para os neurônios, em torno do oitavo dia pós-infecção (KRAKOWKA

et al., 1987). Infecção viral das células epiteliais do plexo coróide e epêndima ocorre entre o 10° e 12° dias pós-infecção, período em que são evidenciadas lesões na substância branca adjacente ao epêndima (HIGGINS et al., 1982b; KRAKOWKA et al., 1987).

Em um estudo sobre os efeitos da indução de trombocitopenia associada ao VCC, plaquetas contendo antígeno viral foram observadas em capilares do SNC ao mesmo tempo em que as células endoteliais eram fortemente infectadas, sugerindo o envolvimento das plaquetas na iniciação da infecção endotelial no SNC através da transmissão direta do vírus para as células endoteliais, ou indiretamente provocando alterações na integridade e permeabilidade vascular (KRAKOWKA et al., 1987). A trombocitopenia causada pela infecção pelo VCC foi associada à estimulação da liberação de complexos VCC-IgG-plaqueta do fígado para a circulação (KRAKOWKA et al., 1987).

Disseminação do VCC através das células meningoteliais da pia-máter também foi observada (BAUMGÄRTNER et al., 1989; BEINEKE et al., 2009). Estudos sugerem que na fase inicial da doença ocorrem lesões leves e com curta duração na substância cinzenta antes do desenvolvimento de lesões na substância branca; essa hipótese é sustentada pela presença de lesões subpiaais no cerebelo e pela evidenciação de antígeno viral em células da pia-máter e na substância cinzenta subjacente (VANDEVELDE; KRISTENSEN, 1977; SUMMERS et al., 1984).

O mecanismo pelo qual o VCC causa desmielinização aguda é precariamente entendido (ZURBRIGGEN et al., 1998). As alterações iniciais da mielina ocorrem durante um período de imunossupressão grave na ausência de inflamação (VANDEVELDE; ZURBRIGGEN, 1995). Na tentativa de elucidar a patogenia da desmielinização na cinomose, vários estudos utilizando diferentes técnicas, como microscopia eletrônica, imunofluorescência, imunocitoquímica e hibridização *in situ*, foram realizados para avaliar o mecanismo mais provável da perda da mielina, isto é, a ação direta do VCC sobre os oligodendrócitos, que poderia resultar em modificação na expressão do gene para a produção da mielina nessas células (HIGGINS et al., 1982a; ZURBRIGGEN et al., 1987; BLAKEMORE et al., 1989; ZURBRIGGEN et al., 1993a; GRABER et al., 1995; ZURBRIGGEN et al., 1998; SCHOBESBERGER et al., 1999; SCHOBESBERGER et al., 2002). Entretanto, a maioria dos estudos demonstrou que os oligodendrócitos raramente são infectados pelo VCC (HIGGINS et al., 1982a; ZURBRIGGEN; VANDEVELDE, 1983; BLAKEMORE et al., 1989; ZURBRIGGEN et al., 1987; GRABER et al., 1995; VANDEVELDE; ZURBRIGGEN, 1995; SCHOBESBERGER et al., 2002).

Apesar da baixíssima susceptibilidade dos oligodendrócitos à infecção pelo VCC, alterações degenerativas ocorrem quando essas células são infectadas (GRABER et al., 1995). Embora alguns autores tenham observado nucleocapsídeos virais em oligodendrócitos durante a infecção pelo VCC, partículas virais completas não foram identificadas, indicando que a replicação viral não ocorre nessas células, e, portanto, as alterações degenerativas dos oligodendrócitos durante a infecção pelo VCC não podem estar associadas à infecção direta pelo vírus (ZURBRIGGEN et al., 1987; GRABER et al., 1995).

Foi sugerido que as alterações degenerativas dos oligodendrócitos resultam de uma infecção viral incompleta, sem produção de proteína viral, mas com modificação na expressão de vários genes, particularmente dos responsáveis pela codificação das proteínas produtoras de mielina (ZURBRIGGEN et al., 1983; ZURBRIGGEN et al., 1987; ZURBRIGGEN et al., 1993b; GRABER et al., 1995; ZURBRIGGEN et al., 1998). No entanto, nunca foi possível determinar porque não ocorre replicação do vírus em oligodendrócitos e nem como uma infecção limitada possa causar degeneração nessas células (ZURBRIGGEN; VANDEVELDE, 1983; GRABER et al., 1995).

A hipótese de que os oligodendrócitos desaparecem completamente das lesões desmielinizantes (seja por apoptose ou necrose) não foi comprovada; pelo contrário, foi demonstrado que quantidades consideráveis de oligodendrócitos ainda estão presentes nas lesões desmielinizantes crônicas, indicando que a desmielinização ocorre antes do desaparecimento dos oligodendrócitos (SCHOBESBERGER et al., 1999; SCHOBESBERGER et al., 2002).

Após a confirmação de que não ocorre ação direta do VCC sobre os oligodendrócitos, outras hipóteses surgiram na tentativa de explicar a causa da desmielinização (VANDEVELDE et al., 1982a; ZURBRIGGEN et al., 1987). Reações imunomediadas foram sugeridas por alguns autores (VANDEVELDE et al., 1982a; ZURBRIGGEN; VANDEVELDE, 1983), como resultado de uma resposta imune local dos linfócitos periféricamente ativados, o que, em tese, poderia liberar fatores potencialmente tóxicos para os oligodendrócitos, causar lesão acidental nessas células na tentativa de combater os antígenos e, por fim, contribuir para o processo desmielinizante (VANDEVELDE et al., 1981; VANDEVELDE et al., 1982a; ZURBRIGGEN; VANDEVELDE, 1983; ZURBRIGGEN et al., 1987; SCHOBESBERGER et al., 2002). No entanto, esses estudos não conseguiram confirmar essa hipótese, pois não explica a ocorrência de desmielinização na fase aguda da doença, em que ainda não há resposta inflamatória, e, portanto, não há resposta imune humoral (VANDEVELDE et al., 1981; ZURBRIGGEN et al., 1987; SCHOBESBERGER et

al., 2002). Assim, atualmente, acredita-se que a desmielinização na cinomose seja um processo bifásico (SUMMERS; APPEL, 1994) que na fase inicial ocorre pela ação direta do vírus sobre as outras células do SNC, como os neurônios e células da neuroglia, e causa degeneração nos oligodendrócitos como um efeito secundário (ZURBRIGGEN et al., 1986; MUTINELLI et al., 1988; ZURBRIGGEN et al., 1998; VANDEVELDE; ZURBRIGGEN et al., 2005), enquanto a progressão das lesões desmielinizantes parece ser influenciada por reações imunes que podem agravar e acelerar a destruição da mielina nos estágios mais avançados da doença (VANDEVELDE et al., 1981; SUMMERS; APPEL, 1994; SEEHUSEN et al., 2007).

Raros casos de remielinização na cinomose foram descritos (HIGGINS et al., 1989). Acredita-se que remielinização após a infecção pelo VCC pode ocorrer por dois mecanismos: 1) remielinização ocorreria a partir de oligodendrócitos hipertróficos que persistiram nas áreas de lesão mesmo após a completa destruição da mielina nos casos crônicos, e 2) é sugerido que esses oligodendrócitos hipertróficos seriam na verdade células progenitoras recrutadas para auxiliar na remielinização (SCHOBESBERGER et al., 2002). Remielinização foi descrita em um cão com uma forma crônica extremamente incomum da cinomose, conhecida como encefalomielite desmielinizante crônica recidivante dos cães adultos (HIGGINS et al., 1989).

A desmielinização está associada à intensa replicação do VCC em células da glia da substância branca (VANDEVELDE et al., 1985). A maioria das células infectadas pelo VCC no SNC são astrócitos (HIGGINS et al., 1982b; MUTINELLI et al., 1988; VANDEVELDE; ZURBRIGGEN, 1995) e como essas células são importantes para a manutenção da homeostasia do tecido nervoso, alterações nos astrócitos podem contribuir para o desenvolvimento da desmielinização (VANDEVELDE et al., 1983; VANDEVELDE et al., 1985). Na fase aguda da cinomose, quando lesões inflamatórias são ausentes, quase 65% dos astrócitos presentes nas lesões estão infectados pelo VCC, e essa população de células representa 95% de todas as células infectadas (MUTINELLI et al., 1988).

O aumento da expressão da GFAP (proteína glial fibrilar ácida) e a reexpressão da vimentina (presente nos astrócitos apenas durante os períodos embrionário e perinatal) foram observadas em astrócitos na infecção pelo VCC nas áreas imediatamente adjacentes à desmielinização e também em outras áreas das seções examinadas, que constituíam o cerebelo e tronco encefálico (ORSINI et al., 2007).

Em outro estudo foi determinado que os astrócitos maduros (GFAP-positivos) são altamente vulneráveis à infecção pelo VCC na fase aguda da cinomose, e são detectados apenas na periferia das lesões, enquanto astrócitos imaturos (vimentina-positivos) são

prevalentes na fase mais crônica da doença e estão localizados tanto na periferia como no centro da lesão (SEEHUSEN et al., 2007). Nesse mesmo estudo foi demonstrado que os astrócitos GFAP-positivos, embora vulneráveis ao ataque do VCC, são menos susceptíveis à infecção quando comparados aos astrócitos vimentina-positivos. Assim, os astrócitos imaturos são o principal tipo celular nas lesões mais avançadas, indicando que uma modificação no tropismo celular e/ou a ocorrência de astrócitos menos diferenciados representam uma fonte permanente para a infecção pelo VCC (SEEHUSEN et al., 2007). Alterações nos astrócitos são observadas nas lesões desmielinizantes, e incluem a formação de astrócitos multinucleados (sincícios) (SUMMERS et al., 1979; HIGGINS et al., 1982b) e gemistócitos, observados na fase crônica da doença (SUMMERS et al., 1984).

Os neurônios não são primariamente infectados pelo VCC, portanto, a distribuição e a natureza das lesões diferem das observadas na maioria das outras encefalites, já que o VCC apresenta maior afinidade pelos tecidos mielinizados do SNC (GEBARA et al., 2004).

2.5 Manifestação clínica neurológica

A manifestação clínica neurológica da infecção pelo vírus da cinomose canina (VCC) é muito variável, pois depende da região do sistema nervoso central (SNC) comprometida, e pode apresentar pouca correlação com a extensão da lesão no SNC. As causas para esse amplo espectro de sinais neurológicos na cinomose não são bem compreendidas (SUMMERS et al., 1984).

Os sinais neurológicos podem aparecer simultaneamente com os sinais sistêmicos, podem surgir entre uma a três semanas após a recuperação da doença sistêmica ou podem se desenvolver na ausência de quaisquer outros sinais (KOESTNER, 1975; SUMMERS et al., 1995; VANDEVELDE; ZURBRIGGEN, 2005). Apesar de no passado se acreditar que um número muito pequeno de cães infectados pelo VCC desenvolvia manifestação neurológica (GILLESPIE, 1962), esse número pode ser alto e variar de 10% (GIBSON et al., 1965), 30% (TIPOLD et al., 1992) a 50 % dos casos de cães infectados (SUMMERS; APPEL, 1994).

Os sinais neurológicos incluem apatia, alterações no comportamento, convulsão, sinais cerebelares (ataxia da cabeça e do tronco, tremores de intenção e hipermetria), sinais vestibulares (inclinação da cabeça, quedas, andar em círculos e nistagmo), déficits visuais,

paraplegia, tetraplegia, atrofia muscular, hiperestesia, mioclonia e coma (GILLESPIE, 1962; VANDELVELDE et al., 1982b; TIPOLD et al., 1992; AMUDE et al., 2006bc).

Sinais clínicos relacionados com déficits corticais incluem alteração do estado mental (sonolência, estupor e coma), convulsões, andar compulsivo ou em círculos, distúrbios comportamentais (agressividade, desatenção, vocalização e apatia), pressão persistente da cabeça contra objeto fixo e perda da resposta à ameaça (McGRATH, 1960; INNES; SAUNDERS, 1962; CHRISMAN, 1985; AMUDE et al., 2006c; DEWEY, 2006). Andar compulsivo resulta de lesão nas áreas motoras frontal e pré-frontal (McGRATH, 1960). Lesões nos núcleos basais também podem ser responsáveis pelo andar em círculos ou andar compulsivo (McGRATH, 1960).

Os sinais clínicos associados com lesão no diencéfalo são semelhantes aos observados nas lesões corticais e geralmente são descritos juntos como síndrome tálamo-cortical ou déficit no prosencéfalo (DEWEY, 2006). Lesões extensas no diencéfalo podem provocar estupor e coma, visto que o diencéfalo faz parte do sistema de ativação reticular ascendente, que se projeta para o córtex telencefálico e é responsável pela vigília (DEWEY, 2006). Lesões no nervo óptico ou nos núcleos geniculados laterais, que são localizados no diencéfalo, resultam em déficit visual e na resposta à ameaça (CHRISMAN, 1985; DEWEY, 2006). Sinais de lesão no hipotálamo não são muito observados em cães com cinomose (McGRATH, 1960).

Sinais neurológicos relacionados com lesão do tronco encefálico, em nível do mesencéfalo e bulbo, incluem distúrbios graves da consciência (estupor e coma) resultantes de comprometimento do sistema de ativação reticular ascendente, alterações na marcha (ataxia, paresia ou paraplegia do neurônio motor superior) (DEWEY, 2006), anisocoria e estrabismo (lesão nos núcleos dos nervos troclear ou oculomotor), atrofia muscular da cabeça (lesão no nervo trigêmeo) e não são muito freqüentes na cinomose (CHRISMAN, 1985). A ataxia cerebral provavelmente está relacionada com lesões nas regiões mais craniais do tronco encefálico e disfunção extrapiramidal (McGRATH, 1960).

Sinais neurológicos de disfunção cerebelar são evidenciados por manifestação de movimentos exagerados (hipermetria), ataxia (do tronco e da cabeça) sem paresia, tremor de intenção, rigidez por descerebelação e déficits vestibulares (inclinação da cabeça, nistagmo, andar em círculos e estrabismo vestibular) (McGRATH, 1960; CHRISMAN, 1985; DEWEY, 2006).

Sinais de déficit nos nervos cranianos são raros, exceto para o nervo óptico, em que se observa ausência do reflexo pupilar, mesmo sem sinais óbvios de cegueira (McGRATH,

1960; CHRISMAN, 1985), podendo também haver cegueira secundária à neurite pela infecção pelo VCC (McGRATH, 1960; CHRISMAN, 1985).

Automutilação pode ser observada em alguns casos de cinomose, com destruição de patas ou cauda, possivelmente devido a lesões localizadas no córtex do lobo parietal, nos feixes sensitivos do tronco encefálico e da medula espinhal (CHRISMAN, 1985). Lesões nas meninges são manifestadas por hiperestesia e, menos comumente, rigidez cervical (McGRATH, 1960; INNES; SAUNDERS, 1962), que aparecem geralmente acompanhadas por outros sinais encefálicos ou medulares (McGRATH, 1960), mas têm ocorrência rara em cães com cinomose (INNES; SAUNDERS, 1962).

Mioclonias, convulsões e ataxia são sinais freqüentemente observados em cães com cinomose (McGRATH, 1960; HIGGINS et al., 1982ab; THOMAS et al., 1993; TUDURY et al., 1997; KOUTINAS et al., 2002; GEBARA et al., 2004; SILVA et al., 2007). Mioclonia é caracterizada pela contração repetitiva de um músculo ou de um ou mais grupos musculares, envolvendo principalmente os músculos da mastigação e apendiculares (LORENZ; KORNEGAY, 2006).

Embora a mioclonia também tenha sido observada em outras doenças (O'BRIEN, 1981; GREENE; APPEL, 2006) e em síndromes raras que cursam com degeneração esponjosa no SNC de cães das raças Labrador Retriever, Saluki, Samoieda e Silky Terrier (LORENZ; KORNEGAY, 2006), a causa mais comum da mioclonia em cães é cinomose (TIPOLD et al., 1992; KOUTINAS et al., 2002; LORENZ; KORNEGAY, 2006) e mioclonia é considerada um sinal patognomônico por alguns pesquisadores (BREAZILE et al., 1966; TIPOLD et al., 1992). A freqüência da mioclonia é alta, variando de 40% (TIPOLD et al., 1992) até 75% dos casos (TUDURY et al., 1997). Gemidos ou choro contínuo, interpretados como manifestações de dor, freqüentemente acompanham a mioclonia (McGRATH, 1960).

O mecanismo das mioclonias na cinomose ainda não é bem compreendido; estudos experimentais sugerem que lesões focais na substância cinzenta da medula espinhal podem desencadear as mioclonias do pescoço, tronco e membros causadas por lesão no neurônio motor inferior; outra possibilidade é que lesões nos núcleos basais podem iniciar a mioclonia e funcionar como um marca-passo na medula espinhal ou no tronco encefálico (para as mioclonias localizadas na cabeça), mantendo o movimento muscular involuntário (CHRISMAN, 1985; SUMMERS et al., 1995). As mioclonias persistem mesmo durante o sono (CHRISMAN, 1985).

A mioclonia na cinomose pode ocorrer durante a fase aguda da doença, geralmente relacionada com lesão nos núcleos basais, mas é observada com maior freqüência na fase

crônica, relacionada com a hiperexcitabilidade dos neurônios motores inferiores (LORENZ; KORNEGAY, 2006). Maior frequência de mioclonia em casos crônicos também foi observada por outros autores (MacINTYRE et al., 1948). É possível que as mioclonias dos músculos temporais estejam relacionadas com lesões no nervo trigêmeo (McGRATH, 1960). Em um estudo foi relatado que as mioclonias cessam com a estimulação elétrica do córtex motor frontal contralateral, pedúnculos cerebelares e pirâmides (McGRATH, 1960).

Convulsões são muito comuns na cinomose, geralmente descritas como convulsões de “goma de mascar” ou de “tique de mastigação”, em que o cão movimentava ativamente a mandíbula acompanhada por espasmos de grupos musculares e salivação abundante (McGRATH, 1960). Muitas vezes, convulsões parciais graves progridem para convulsões tônico-clônicas generalizadas, e são associadas com lesão no lobo temporal e piriforme (McGRATH, 1960). Em alguns casos, convulsão é o único sinal clínico observado (MacINTYRE et al., 1948; CHRISMAN, 1985).

Seis síndromes clínicas são descritas na cinomose: encefalomielite dos cães jovens, encefalomielite multifocal dos cães adultos, encefalite dos cães velhos (BRAUND, 1994), encefalite pós-vacinal (HARTLEY, 1974; BRAUND, 1994), encefalomielite desmielinizante crônica recidivante dos cães adultos (HIGGINS et al., 1989) e polioencefalite do corpúsculo de inclusão (NESSELER et al., 1997; NESSELER et al., 1999).

A encefalomielite dos cães jovens é a síndrome clínica mais comum, tem caráter agudo e os sinais neurológicos ocorrem simultaneamente com sinais sistêmicos respiratórios, gastrintestinais e hiperkeratose dos coxins (BRAUND, 1994). Em alguns casos, a doença neurológica pode se manifestar na ausência de sinais sistêmicos (AMUDE et al., 2006bc). Os sinais clínicos observados com maior frequência nessa síndrome são: convulsões, alterações comportamentais, déficits de nervos cranianos, hipermetria e ataxia cerebelar; sinais de disfunção da medula espinhal, como paresia ou paraplegia são observados ocasionalmente (BRAUND, 1994; AMUDE et al., 2006bc).

A encefalomielite multifocal dos cães adultos tem curso crônico e a idade dos cães varia entre quatro e oito anos (BRAUND, 1994). Sinais neurológicos podem estar desacompanhados de transtornos sistêmicos e incluem fraqueza, ataxia e quedas, que geralmente evoluem para tetraplegia, além de sinais clínicos de disfunção cerebelar, do tronco encefálico e espinhal (AMUDE et al., 2006c). Déficits corticais e subcorticais geralmente estão ausentes (BRAUND, 1994; AMUDE et al., 2006c).

A encefalite dos cães velhos foi descrita na década de 1940 e era conhecida como encefalomielite disseminada dos cães adultos, encefalomielite disseminada de Cordy em cães

adultos, panencefalite crônica progressiva em cães adultos, encefalite esclerosante subaguda difusa ou cinomose crônica demencial (VANDEVELDE et al., 1980; SUMMERS et al., 1995). Essa síndrome foi estudada por Cordy (1942), que descreveu 13 casos de encefalomielite com sinais neurológicos e ausência de sinais clínicos relacionados a outros sistemas (MacINTYRE et al., 1948; INNES, 1949; INNES; SAUNDERS, 1962; VANDEVELDE et al., 1980).

A manifestação neurológica na encefalite dos cães velhos inclui sinais de déficit prosencefálico, com depressão, andar compulsivo (MacINTYRE et al., 1948; INNES, 1949; McGRATH, 1960; SUMMERS; APPEL, 1994; SUMMERS et al., 1995), ataxia, pressão da cabeça contra objeto fixo (McGRATH, 1960; SUMMERS et al., 1995), déficits visuais e raramente convulsão e andar em círculos (ADAMS et al., 1975; FENNER, 2004). Essa síndrome é rara, com poucos relatos espontâneos (LINCOLN et al., 1971; ADAMS et al., 1975) e experimentais em cães (AXTHELM; KRAKOWKA, 1998) e *ferrets* (LINCOLN et al., 1973).

A encefalite dos cães velhos é atribuída à infecção persistente pelo VCC com defeitos na replicação (SUMMERS et al., 1995). Alguns pesquisadores acreditam que casos diagnosticados no passado como encefalite dos cães velhos sejam verdadeiramente casos da forma convencional da encefalite da cinomose que simplesmente ocorreram em cães adultos ou idosos (McGRATH, 1960; SUMMERS; APPEL, 1994; SUMMERS et al., 1995). A encefalite dos cães velhos não ocorre exclusivamente em cães com idade avançada (McGRATH, 1960), podendo afetar cães de qualquer idade (FENNER, 2004), visto que nos casos descritos na literatura as idades variavam entre dois e sete anos (LINCOLN et al., 1971; ADAMS et al., 1975).

Alguns pesquisadores também descrevem uma quinta síndrome clínica denominada encefalomielite desmielinizante crônica recidivante dos cães adultos (VANDEVELDE et al., 1980; HIGGINS et al., 1989). Nessa síndrome rara, a infecção pelo VCC causa doença neurológica progressiva e multifásica, caracterizada por períodos de completa resolução e períodos de exacerbação dos sinais neurológicos (VANDEVELDE et al., 1980; HIGGINS et al., 1989). Há apenas raros casos na literatura em que foram observados sinais de déficits nos membros pélvicos que progrediram rapidamente para paraplegia e depois remissão completa em menos de dois meses, seguida por um segundo episódio agudo de déficits cerebelares e nos membros torácicos com deterioração progressiva do quadro clínico num período de três meses (HIGGINS et al., 1989). Os raros casos de remielinização descritos na cinomose estão

associados com essa síndrome clínica (HIGGINS et al., 1989; SCHOBESBERGER et al., 2002).

A encefalite pós-vacinal ou encefalite pós-vacinal com corpúsculo de inclusão é uma síndrome aguda com alta taxa de mortalidade associada com alterações comportamentais, agressividade, convulsões e cegueira que surgem uma a três semanas após a vacinação com vírus vivo modificado (HARTLEY, 1974; CORNWELL et al., 1988; SUMMERS et al., 1995; NESSELER et al., 1999). Essa síndrome é atribuída à atenuação inadequada do vírus em determinados lotes de vacinas multivalentes (KRAKOWKA et al., 1982; SUMMERS et al., 1995). Há suspeitas de casos de encefalite pós-vacinal em filhotes recém-nascidos em que a mãe tinha sido vacinada três dias antes do parto (McCANDLISH et al., 1992).

Uma nova síndrome proposta recentemente, denominada polioencefalite do corpúsculo de inclusão, foi descrita em três cães que apresentaram sinais neurológicos de quatro dias até 4-5 meses após a vacinação (NESSELER et al., 1997). Apesar das semelhanças neuropatológicas com a encefalite pós-vacinal e a encefalite dos cães velhos, a polioencefalite do corpúsculo de inclusão apresenta diferenças com relação ao tipo e distribuição anatômica das lesões no SNC, idade dos cães afetados, período entre a vacinação e o início dos sinais neurológicos e evolução clínica (NESSELER et al., 1997; NESSELER et al., 1999).

2.6 Neuropatologia

2.6.1 Necropsia

Na cinomose, alterações macroscópicas no sistema nervoso central (SNC) são infreqüentes. Quando ocorrem observa-se hiperemia das leptomeninges (PERDRAU; PUGH, 1930; MacINTYRE et al., 1948, TREVAN, 1952; LAUDER et al., 1954), e excesso de líquido cefalorraquidiano (MacINTYRE et al., 1948, LAUDER et al., 1954), por vezes com dilatação ventricular (GREENE; APPEL, 2006). Malacia e cavitação podem ocorrer na substância branca em alguns casos com lesão inflamatória crônica (KING, 1939; McGRATH, 1960; FISCHER, 1965; GREENE; APPEL, 2006) ou desmielinização acentuada (SUMMERS et al., 1995). Alguns autores comentam que lesões macroscópicas na substância branca

ocorrem com determinada frequência a ponto de garantir a sua visualização em um exame macroscópico cuidadoso do SNC (SUMMERS et al., 1995). Outros autores afirmam que lesões macroscópicas podem ser observadas no lobo piriforme em alguns cães que apresentam convulsão em “goma de mascar” ou generalizadas (McGRATH, 1960).

2.6.2 Histopatologia

As alterações histopatológicas da infecção pelo VCC no SNC frequentemente envolvem tanto a substância branca quanto a cinzenta, embora geralmente as lesões predominem em uma ou outra (SUMMERS et al., 1995). Na grande maioria dos casos a desmielinização é a lesão predominante, e as lesões na substância cinzenta podem estar ausentes (HURST et al., 1943; INNES; SAUNDERS, 1962; VANDEVELDE et al., 1982ab; VANDEVELDE; ZURBRIGGEN, 2005).

As diferenças biológicas entre as cepas do VCC se refletem na localização e na intensidade das lesões no SNC, que são influenciadas pela variação do tropismo viral pelas células no SNC; em que algumas cepas têm maior tropismo pelos neurônios, produzindo pouca desmielinização, enquanto outras cepas têm maior tropismo pelas células da glia, particularmente os astrócitos, produzindo muita desmielinização (SUMMERS et al., 1984).

O desenvolvimento patológico na cinomose é um processo contínuo com diferentes estágios que podem ocorrer simultaneamente no SNC de um mesmo cão (SUMMERS et al., 1979; VANDEVELDE et al., 1982ab; VANDEVELDE et al., 1985; SCHOBESBERGER et al., 2002). A desmielinização é um evento que está sempre presente quando o SNC é acometido pelo vírus (VANDEVELDE; ZURBRIGGEN, 2005), e alguns pesquisadores acreditam que virtualmente em todos os casos em que cães são infectados pelo VCC, o vírus chega ao SNC (GIBSON et al., 1965; SUMMERS; APPEL, 1994).

Na cinomose, a desmielinização pode ocorrer de duas maneiras de acordo com a evolução da doença: numa fase inicial, aguda, não acompanhada por inflamação, e numa fase posterior, crônica, em que a inflamação está frequentemente presente (SUMMERS et al., 1979; VANDEVELDE et al., 1982ab; TIPOLD et al., 1992; VANDEVELDE; ZURBRIGGEN, 2005). O aparecimento das lesões inflamatórias coincide com a recuperação imunológica do hospedeiro na tentativa de eliminar o vírus do SNC (VANDEVELDE et al., 1982ab; BOLLO et al., 1986; SUMMERS et al., 1984; SUMMERS et al., 1994; SUMMERS

et al., 1995) após imunossupressão grave que ocorre nos estágios mais iniciais da doença (VANDEVELDE et al., 1982ab).

A cronologia do desenvolvimento das lesões após a infecção pelo VCC é refletida por grupos de lesões classificadas de acordo com o grau de desmielinização e inflamação em: hiperaguda, aguda, subaguda, crônica e esclerosante (VANDEVELDE et al., 1981; VANDEVELDE et al., 1985; TIPOLD et al., 1992; SCHOBESBERGER et al., 2002). A classificação morfológica das lesões difere um pouco entre os autores; na maioria dos estudos, a presença de desmielinização é imprescindível para a classificação cronológica das lesões, ou seja, a desmielinização deve ser uma constante que varia apenas em intensidade, e é correlacionada com o tempo do surgimento das outras lesões (VANDEVELDE et al., 1981; VANDEVELDE et al., 1985; TIPOLD et al., 1992; SCHOBESBERGER et al., 2002). Entretanto, alguns autores classificam as alterações morfológicas mais iniciais da infecção, em que não há ainda desmielinização, como lesões hiperagudas, baseados na detecção de replicação viral em células do SNC (SCHOBESBERGER et al., 2002).

Histologicamente, as lesões hiperagudas surgem ao redor do oitavo dia pós-infecção (SUMMERS et al., 1979) e não há desmielinização (SCHOBESBERGER et al., 2002). As lesões hiperagudas são caracterizadas por ocasionais vacúolos pequenos na substância branca, sem qualquer sinal de inflamação ou macrófagos, discreta ou nenhuma reação astrogliar (SUMMERS et al., 1979; SCHOBESBERGER et al., 2002) e corpúsculos de inclusão em astrócitos em cerca de 25% das lesões (VANDEVELDE et al., 1981). A replicação viral é acentuada nessa fase (SCHOBESBERGER et al., 2002).

As lesões da fase aguda tornam-se evidentes ao redor da terceira semana pós-infecção, coincidindo com acentuada imunossupressão induzida pelo vírus (SUMMERS et al., 1979; VANDEVELDE; ZURBRIGGEN, 2005). São caracterizadas por focos de desmielinização na substância branca, com predileção pelas áreas subependimárias, periventriculares e subpiaiais, acompanhados por replicação viral em muitas células da glia, astrogliose leve ou moderada, com quantidade variável de sincícios de astrócitos, poucos esferóides axonais e ausência de lesões inflamatórias (VANDEVELDE et al., 1981; VANDEVELDE et al., 1982a; SUMMERS et al., 1984; VANDEVELDE et al., 1985; MUTINELLI et al., 1988; ZURBRIGGEN et al., 1998; SCHOBESBERGER et al., 2002; GREENE; APPEL, 2006). Pode haver erosão na camada de células do epêndima (VANDEVELDE et al., 1982a). Corpúsculos de inclusão ocorrem no núcleo de astrócitos em cerca de 30% das lesões (VANDEVELDE et al., 1981) e numa frequência menor ocorrem no citoplasma de astrócitos e no núcleo de células do epêndima (VANDEVELDE et al., 1982b).

A forma aguda da cinomose acomete a maioria dos cães susceptíveis, embora nem todos desenvolvam déficits neurológicos perceptíveis (APPEL, 1969; HIGGINS et al., 1982a; HIGGINS et al., 1989). Dependendo da eficiência e velocidade da resposta imune antiviral do hospedeiro (VANDEVELDE et al., 1982b), da idade do cão (KRAKOWKA; KOESTNER, 1976) e da cepa viral (SUMMERS et al., 1984), alguns cães infectados morrem em curto período de tempo, outros desenvolvem uma forma leve ou até subclínica da doença e se recuperam (VANDEVELDE et al., 1980; VANDEVELDE et al., 1982ab; SUMMERS et al., 1994; VANDEVELDE; ZURBRIGGEN, 2005), e uns poucos apresentam uma recuperação lenta ou parcial que pode ter duas conseqüências: evoluir para a forma crônica com persistência dos sinais neurológicos por longos períodos, ou sofrer recaída para um quadro mais grave, com progressão das lesões desmielinizantes até, invariavelmente, a morte (HIGGINS et al., 1989; VANDEVELDE; ZURBRIGGEN, 2005).

Nas lesões subagudas, a progressão da desmielinização é caracterizada por *status spongiosus* proeminente (envolvendo as folhas cerebelares além das áreas periventriculares), com lesão axonal mais notável do que na fase aguda, evidenciada pela maior quantidade de esferóides axonais, aumento considerável no número de astrócitos reativos, com quantidade variável de sincícios de astrócitos (geralmente maior do que na fase aguda), acompanhados pelo surgimento de inflamação com pequena quantidade de linfócitos nos espaços de Virchow-Robin (VANDEVELDE et al., 1981; VANDEVELDE et al., 1982a; SUMMERS et al., 1994; SCHOBESBERGER et al., 2002). Nessa fase da doença, células *gitter* e microgliose também são observadas (VANDEVELDE et al., 1981; SCHOBESBERGER et al., 2002). Corpúsculos de inclusão podem ser vistos em até 50% das lesões (VANDEVELDE et al., 1981); a replicação do VCC está reduzida no centro da lesão, mas continua abundante na periferia (SCHOBESBERGER et al., 2002). Alguns cães com lesões inflamatórias podem apresentar recuperação clínica (APPEL et al., 1982).

Nas lesões crônicas, a desmielinização é extrema e a invasão de células inflamatórias é acentuada e disseminada (incluindo os espaços de Virchow-Robin e as leptomeninges adjacentes à lesão no parênquima ou plexo coróide), os manguitos perivasculares são exuberantes, formados por múltiplas camadas de linfócitos e plasmócitos; a reação astrogliar é intensa, com formação de sincícios; malacia freqüentemente está presente (VANDEVELDE et al., 1981; VANDEVELDE et al., 1982b; SCHOBESBERGER et al., 2002). Degeneração neuronal pode ser observada (GREENE; APPEL, 2006), assim como microgliose na substância cinzenta (VANDEVELDE et al., 1982a). A presença de corpúsculos de inclusão é variável, entre 5% (VANDEVELDE et al., 1982a) e 80% das lesões (VANDEVELDE et al.,

1981). A replicação viral é praticamente ausente no centro das lesões, mas ainda ocorre na periferia (SCHOBESBERGER et al., 2002). Entre 10% e 30% dos cães com cinomose desenvolvem lesões desmielinizantes crônicas (RUDD et al., 2006).

Os cães que sobrevivem por mais tempo desenvolvem lesões crônicas esclerosantes (ou panencefalite esclerosante), caracterizadas por intensa desmielinização e proliferação densa de astrócitos hipertróficos e gemistócitos que formam uma rede que substitui algumas áreas de desmielinização (VANDEVELDE et al., 1981; VANDEVELDE et al., 1982b; GREENE; APPEL, 2006). Grande quantidade de sincícios de astrócitos pode estar presente e o componente inflamatório ocorre na metade dos casos; células *gitter* estão ausentes e corpúsculos de inclusão são raros (VANDEVELDE et al., 1981).

A substância cinzenta geralmente é menos afetada que a substância branca (HURST et al., 1943; VANDEVELDE et al., 1982a; VANDEVELDE; ZURBRIGGEN, 2005). Degeração neuronal, astrogliose, microgliose e inflamação perivascular linfoplasmocitária ocorrem no córtex telencefálico, núcleos basais, tronco encefálico e medula espinhal (SUMMERS et al., 1995). A infecção pelo VCC na substância cinzenta causa primariamente tumefação e hiperplasia das células endoteliais acompanhada por microgliose (SUMMERS et al., 1995). Corpúsculos de inclusão não são freqüentes nas lesões da substância cinzenta, e, quando ocorrem podem ser vistos no núcleo ou citoplasma de neurônios ou em astrócitos (SUMMERS et al., 1995).

Polioencefalomalacia e necrose cortical laminar associadas à infecção pelo VCC são descritas em poucas ocasiões e são atribuídas à isquemia e não à ação direta do VCC (LISIAK; VANDEVELDE, 1979; BRAUND et al., 1981; FINNIE; HOOPER, 1984).

A vulnerabilidade das células do sistema nervoso à anoxia são, em ordem decrescente, neurônios, oligodendrócitos, astrócitos, micróglia e vasos sangüíneos; os neurônios do córtex cerebral e as células de Purkinje são os mais sensíveis (MAXIE; YOUSSEF, 2007). A proliferação endotelial e da adventícia nas áreas de malacia podem contribuir para a isquemia (FINNIE; HOOPER, 1984). Tem sido sugerido que as convulsões repetitivas em estados epiléticos causam exaustão da capacidade metabólica das células até a necrose (FINNIE; HOOPER; 1984).

Histologicamente, os corpúsculos de inclusão observados na cinomose são compostos por agregados de nucleocapsídeos virais e debris celulares, como resultado da infecção viral (GREENE; APPEL, 2006). A utilização de técnicas diagnósticas como a imuno-histoquímica são confiáveis para demonstrar antígeno viral em corpúsculos de inclusão no encéfalo; no entanto, os resultados positivos ocorrem preferencialmente em casos agudos, e falso-

negativos podem ocorrer em casos crônicos, em que os antígenos virais não são mais expressados (GREENE; APPEL, 2006).

2.6.2.1 Distribuição anatômica das lesões histológicas

As lesões desmielinizantes agudas apresentam sítios de predileção que incluem as áreas periventriculares do cerebelo e ponte (teto, assoalho e áreas laterais do quarto ventrículo) (PERDRAU; PUGH, 1930; KOPROWSKI et al., 1950; HURST et al., 1943; RIBELIN, 1953; INNES; SAUNDERS, 1962; VANDEVELDE et al., 1981; VANDEVELDE et al., 1982a; SUMMERS et al., 1995; VANDEVELDE; ZURBRIGGEN, 2005; GREENE; APPEL, 2006; BEINEKE et al., 2009). Outras áreas freqüentemente afetadas pela desmielinização são os locais com contato íntimo com o LCR, como o véu medular, pedúnculos cerebelares e tratos ópticos (APPEL, 1969; SUMMERS et al., 1979; HIGGINS et al., 1982b; SUMMERS et al., 1984).

Desmielinização também ocorre com freqüência na substância branca da medula espinhal, bulbo, mesencéfalo (principalmente nas áreas subpiais), substância branca subcortical, cápsula interna e corpo caloso (VANDEVELDE et al., 1981; VANDEVELDE et al., 1982ab; GREENE; APPEL, 2006). Áreas superficiais como os pedúnculos cerebrais, componentes centrais das fibras nervosas dos nervos cranianos e infundíbulo (pedúnculo hipofisário) também apresentam lesões com certa freqüência (GREENE; APPEL, 2006).

Desmielinização e inflamação ocorrem com freqüência no nervo óptico, quiasma óptico ou trato óptico (McGRATH, 1960). Nos casos mais crônicos de infecção pelo VCC, as lesões predominam na região caudal do tronco encefálico e na medula espinhal (GREENE; APPEL, 2006).

Polioencefalite ocorre predominantemente no telencéfalo e tálamo (GREENE; APPEL, 2006). Na encefalite pós-vacinal, as lesões são tipicamente de polioencefalite necrosante, principalmente no tronco encefálico caudal, com preferência pelo núcleo pontino, e, em alguns casos há corpúsculos de inclusão no núcleo ou citoplasma de astrócitos e neurônios (GREENE; APPEL, 2006).

A infecção pelo VCC em astrócitos produz corpúsculos de inclusão intranucleares ou intracitoplasmáticos, e às vezes formação de sincícios de astrócitos (SUMMERS et al., 1994) que é uma característica dos paramixovírus, como o VCC; esse achado pode ser auxiliar no

diagnóstico da cinomose (SUMMERS; APPEL, 1985; GREENE; APPEL, 2006). A indução de corpúsculos de inclusão intranucleares é uma incongruência para os vírus RNA, uma vez que ele replica inteiramente no citoplasma (SUMMERS et al., 1994), no entanto, o VCC induz uma resposta celular que transporta a nucleoproteína viral para dentro do núcleo (SUMMERS et al., 1994). No passado, a presença de corpúsculos de inclusão intracitoplasmáticos era o único teste usado na rotina para confirmar o diagnóstico de cinomose (LAUDER et al., 1954), mas, hoje em dia, vários métodos diagnósticos laboratoriais são utilizados, incluindo imuno-histoquímica, hibridização *in situ* e PCR (KAPIL et al., 2008b; SONNE, 2008).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Estudo retrospectivo

Os protocolos de necropsia de cães realizadas no LPV-UFSM, no período de janeiro de 1965 a novembro de 2006, foram revisados em busca de casos confirmados de cinomose. Os protocolos de necropsia referentes aos casos neurológicos de cinomose foram separados e detalhadamente examinados. Desses protocolos de necropsia foram anotadas informações referentes à idade, aos sinais clínicos, às alterações histológicas e à presença de doença concomitante. Quanto à idade, os cães foram divididos em três categorias de acordo com a literatura internacional (HOSKINS, 1993; GOLDSTON; HOSKINS, 1999): filhotes (até um ano de idade), adultos (de um a nove anos de idade) e idosos (dez anos de idade ou mais). Para isso, foi realizada uma média dos valores limítrofes de idade descritos para cada porte de cão. As lesões histológicas do encéfalo foram agrupadas de acordo com a faixa etária.

3.2 Estudo prospectivo

O método de inclusão dos casos foi a presença de lesões histológicas no sistema nervoso central (SNC) características da infecção pelo VCC acompanhadas por corpúsculos de inclusão de cinomose observadas na microscopia de luz em seções coradas com hematoxilina e eosina (HE). Não foram incluídos casos com diagnóstico clínico de encefalomielite por cinomose em que havia co-infecções no SNC ou em que não foi possível observar os corpúsculos de inclusão de cinomose no encéfalo ou medula espinhal, mesmo que esses corpúsculos tivessem sido observados em órgãos extra-neurais.

Dados referentes ao sexo, idade, raça, evolução da doença e sinais clínicos dos 70 casos selecionados de encefalomielite pelo VCC foram retirados dos laudos de necropsia. Seções padronizadas do encéfalo e da medula espinhal foram processadas rotineiramente para a preparação de lâminas histológicas coradas com HE a fim de descrever a distribuição,

intensidade, frequência e evolução das lesões. As lesões foram classificadas em leves (+), moderadas (++) e acentuadas (+++), e adicionalmente como agudas, subagudas ou crônicas.

As áreas do encéfalo selecionadas para a avaliação das lesões foram: 1) lobo frontal em nível do joelho do corpo caloso (incluindo os núcleos basais); 2) lobo parietal; lobo temporal; 3) hipocampo; 4) lobo piriforme; 5) diencéfalo; 6) lobo occipital; 7) mesencéfalo na altura dos colículos rostrais; 8) ponte com pedúnculos cerebelares; e 9) cerebelo. Excetuando-se o cerebelo, a ponte e o mesencéfalo, as demais seções do encéfalo foram avaliadas unilateralmente. A medula espinhal foi dividida em quatro regiões: cervical cranial (C1-C5), cervicotorácica (C6-T2), toracolombar (T3-L3) e lombossacra (L4-S3). A região cervical cranial (C1-C5) compreende os segmentos cervicais craniais e médios; a região cervicotorácica (C6-T2) inclui os segmentos cervicais caudais e os torácicos craniais; a região toracolombar (T3-L3) compreende os segmentos torácicos médio-caudais e os lombares craniais e a região lombossacra (L4-S3) representa os segmentos lombares caudais e os segmentos sacrais. Três seções de cada região da medula espinhal foram examinadas histologicamente em cada caso.

Os parâmetros avaliados nas diversas seções do SNC incluíram desmielinização, inflamação, malacia, necrose cortical laminar, necrose neuronal não-laminar, astrogliose, microgliose, formação de sincícios, hipertrofia endotelial (tumefação endotelial), hiperplasia endotelial, esferóides axonais, câmaras de digestão, cromatólise e neuronofagia. Os corpúsculos de inclusão de cinomose foram classificados quanto ao tipo celular envolvido, quanto à localização na célula (intranuclear e/ou intracitoplasmática) e quanto à distribuição no SNC. Astrocitose (hiperplasia de astrócitos) e astrogliose (aumento no número de processos fibrosos astrocitários) são termos intercambiáveis que descrevem a reação dessas células em diferentes situações (SUMMERS et al., 1995). Neste estudo o termo astrogliose será utilizado para descrever a hipertrofia e hiperplasia de astrócitos.

Os casos foram agrupados de acordo com a idade em oito categorias: cães até seis meses de idade, cães entre sete meses e um ano de idade, cães com um ano, cães com dois anos, cães com três e quatro anos, cães com cinco e seis anos, cães com sete e oito anos, e cães com nove anos de idade ou mais.

4 RESULTADOS

4.1 Estudo retrospectivo

No período de janeiro de 1965 a novembro de 2006 foram realizadas 5.361 necropsias de cães, em 683 (12,7%) das quais foi diagnosticada cinomose. Do total de cães, 37,8% foram incluídos como filhotes, 43,2% como adultos e 19,0% como idosos. Dos 683 cães com cinomose, em 14 (2,0%) não constava a idade no protocolo. Dos 669 cães em que constava a idade nos protocolos de necropsia, 344 (51,4%) eram filhotes, 309 (46,2%) eram adultos e 16 (2,4%) eram idosos. Dos 683 cães com diagnóstico de cinomose, 620 (90,8%) apresentaram a fase neurológica da doença, caracterizada pela presença de sinais clínicos neurológicos e/ou lesão no encéfalo. Desses 620 casos, em 12 (1,9%) não constava a idade nos protocolos de necropsia. Dos 608 casos neurológicos de cinomose em que a idade foi estabelecida, 301 (49,5%) eram filhotes, 292 (48,0%) eram adultos e 15 (2,5%) eram idosos. Em 565 dos 620 (91,1%) cães com distúrbios neurológicos foi evidenciada lesão histológica no encéfalo. O diagnóstico dos 55 (8,9%) casos em que foi descrita manifestação clínica neurológica sem lesão histológica no encéfalo foi baseado em um dos seguintes aspectos: evidenciação de corpúsculos de inclusão eosinofílicos em tecidos extra-neurais associados ou não a pneumonia intersticial, pneumonia broncointersticial ou broncopneumonia purulenta.

Dos 565 cães com lesão histológica de cinomose no encéfalo, em 11 (1,9%) a idade não era informada. Dos 554 cães em que a idade constava nos protocolos de necropsia, a distribuição por faixa etária foi a seguinte: 254 filhotes (45,9%), 285 adultos (51,4%) e 15 idosos (2,7%).

A forma neurológica da cinomose nesses casos foi caracterizada por uma grande variedade de sinais clínicos neurológicos, em que os cães apresentaram um único sinal clínico ou uma combinação deles. Os sinais clínicos neurológicos mais prevalentes em ordem decrescente de frequência foram: mioclonia, ataxia, convulsão e paraplegia. Dentre os distúrbios do movimento involuntário, mioclonia foi o sinal clínico mais comum (238/620 [38,4%]), seguida de convulsão (115/620 [18,5%]), opistótono (13/620 [2,1%]), tremores (12/620 [1,9%]) e movimentos de pedalagem (6/620 [1,0%]). As disfunções motoras e posturais observadas foram

ataxia (155/620 [25,0%]), paraplegia (83/620 [13,4%]), tetraplegia (44/620 [7,1%]) e inclinação lateral da cabeça (12/620 [1,9%]).

As manifestações clínicas de alterações do comportamento incluíram ambulação em círculos (24/620 [3,9%]), sonolência (23/620 [3,7%]), vocalização (22/620 [3,5%]), agressividade (18/620 [2,9%]), inquietação (5/620 [0,8%]), incapacidade de reconhecer os proprietários (4/620 [0,6%]) e automutilação (2/620 [0,3%]).

Outros sinais clínicos neurológicos apresentados foram sialorréia (45/620 [7,2%]), trismo mandibular (10/620 [1,6%]), retenção urinária (9/620 [1,4%]), rigidez muscular (6/620 [1,0%]), atrofia muscular (5/620 [0,8%]), pressão da cabeça contra objetos (3/620 [0,5%]), disfagia (2/620 [0,3%]) e incontinência urinária (2/620 [0,3%]). A frequência dos achados histopatológicos associados à infecção pelo vírus da cinomose no encéfalo agrupados de acordo com a faixa etária está demonstrada no Quadro 2.

Dos 565 cães que apresentaram lesão histológica no encéfalo, em 556 (98,4%) evidenciou-se uma combinação de desmielinização e encefalite não-supurativa. Em apenas 9 (1,6%) cães não foi observada inflamação ou desmielinização. Malacia da substância branca associada a corpúsculos de inclusão intranucleares eosinofílicos em astrócitos foi descrita em 8 (88,9%) desses cães e necrose laminar cortical afetando os lobos telencefálicos frontal e parietal e hipocampo foi observado em apenas um (11,1%) cão.

Assim, excluindo os cães que apresentaram malacia da substância branca e necrose laminar cortical não acompanhadas de desmielinização e/ou inflamação, em 556 cães foi possível determinar o tipo de lesão (não-inflamatória e/ou inflamatória), nas diferentes faixas etárias (filhotes, adultos e idosos), associada à infecção pelo vírus da cinomose no encéfalo. Para isso considerou-se a presença de desmielinização e de manguitos perivasculares linfoplasmocitários ou ambos no encéfalo como os aspectos histopatológicos correspondentes à forma neurológica da cinomose, de modo semelhante ao que é descrito na literatura (SUMMERS et al., 1995; FENNER, 2004; GREENE; APPEL, 2006). A frequência do tipo de lesão observada no encéfalo por faixa etária em 556 casos de cinomose está demonstrada no Quadro 3.

Corpúsculos de inclusão eosinofílicos foram observados em diferentes células no encéfalo. Dos 343 cães que apresentaram inclusão no encéfalo, em 170 (49,6%) não foi especificado o tipo celular que continha a inclusão. Dos 173 (50,4%) cães em que a célula com a

inclusão foi especificada, a distribuição foi a seguinte: astrócitos (164/173 [94,8%]), neurônios (6/173 [3,5%]), oligodendrócitos (2/173 [1,1%]) e células do epêndima (1/173 [0,6%]).

Dos 620 cães com a forma neurológica da cinomose, seis apresentaram doença secundária. Um cão (0,2%) apresentou malacia hemorrágica focal associada a cistos de *Toxoplasma gondii* no encéfalo. Um outro cão apresentou parvovirose concomitante e quatro (0,6%) cães apresentaram toxoplasmose visceral sem lesão no encéfalo.

4.2 Estudo prospectivo

Dos 70 casos de infecção espontânea pelo vírus da cinomose canina (VCC), 41 (58,6%) correspondiam a fêmeas e 29 (41,4%) a machos. As idades variaram entre dois meses e 13 anos, e 47,1% dos cães tinham menos de um ano. A prevalência das idades de acordo com cada grupo foi a seguinte: cães com até seis meses (24 [34,3%]), cães entre sete meses e um ano (9 [12,8%]), cães com um ano (11 [15,7%]), cães com dois anos (7 [10,0%]), cães com três e quatro anos (6 [8,6%]), cães com cinco e seis anos (6 [8,6%]), cães com sete e oito anos (5 [7,1%]) e cães com nove anos de idade ou mais (2 [2,8%]).

Com relação à raça, dentre os 70 cães, 31 (44,3%) eram sem raça definida e 39 (55,7%) tinham raça definida. Esses cães correspondiam a 17 raças diferentes, distribuídas quanto ao porte: pequeno (16/39 [41,0%]), médio (7/39 [17,9%]), grande (11/39 [28,2%]) e gigante (5/39 [12,8%]). A maioria dos cães deste estudo (46/70 [65,7%]) foi submetida à eutanásia devido ao agravamento do quadro clínico neurológico associado ao prognóstico desfavorável. A evolução dos sinais clínicos variou entre 1-60 dias e em 47,8% dos casos a evolução clínica oscilou entre 7-15 dias. Em 26,1% dos casos a evolução clínica foi inferior a cinco dias. Numa prevalência idêntica (26,1%) a evolução clínica variou entre 20-60 dias.

A manifestação clínica nos 70 casos foi caracterizada por uma grande variedade de sinais neurológicos, observados isoladamente ou em associações. Na maioria dos casos (41/70 [58,6%]) apenas os sinais neurológicos mais evidentes eram mencionados. Mioclonia (29/70 [41,4%]), convulsão (27/70 [38,6%]) e ataxia (18/70 [25,7%]) foram os sinais clínicos mais frequentes. Em alguns casos os grupos musculares que apresentavam mioclonia eram mencionados, foram eles:

músculos mastigatórios (11/29 [37,9%]), músculos dos membros torácicos (3/29 [10,3%]), músculos dos membros pélvicos (2/29 [6,8%]) e vários grupos musculares (2/29 [6,8%]) (mioclonias generalizadas). As outras manifestações neurológicas incluíram: alterações do comportamento (14/70 [20,0%]), paraplegia (9/70 [12,8%]), alterações do estado mental (7/70 [10,0%]), andar em círculos (6/70 [8,6%]), salivação (6/70 [8,6%]), tetraparesia (5/70 [7,1%]), perda da reação à ameaça (3/70 [4,3%]), perda da sensibilidade nasal (3/70 [4,3%]), trismo mandibular (3/70 [4,3%]), inclinação da cabeça (2/70 [2,8%]), paraparesia (2/70 [2,8%]), tetraplegia (2/70 [2,8%]), cegueira (1/70 [1,4%]), choque em objetos (1/70 [1,4%]), nistagmo (1/70 [1,4%]), opistótono (1/70 [1,4%]), pressão da cabeça contra objeto fixo (1/70 [1,4%]), rigidez por descerebelação (1/70 [1,4%]) e tremores de intenção (1/70 [1,4%]).

Sinais clínicos não-neurológicos e lesões em tecidos extra-neurais associados à infecção pelo VCC foram observados em 19/70 (27,1%) casos. Sinais clínicos relacionados com lesão no trato respiratório foram observados em 18/70 (25,7%) casos e em 6/18 (33,3%) casos havia corpúsculos de inclusão no epitélio respiratório. Em alguns casos foram observados corpúsculos de inclusão em células epiteliais do estômago (7/70 [10,0%]) e da bexiga (5/70 [7,1%]).

Dos 70 encéfalos examinados, lesões macroscópicas foram observadas em 5/70 (7,1%) casos e correspondiam à dilatação moderada dos ventrículos laterais (4/70 [5,7%]) e amolecimento com depressão da substância branca telencefálica subcortical dos lobos frontal e occipital (1/70 [1,4%]). Dentre os 70 casos incluídos no estudo, em 54 (77,1%) a medula espinhal foi examinada e em 2/54 (3,7%) casos havia alteração macroscópica caracterizada por amolecimento do parênquima com perda da definição do “H” medular.

Os resultados dos achados histopatológicos serão apresentados da seguinte maneira: primeiramente será apresentada a prevalência de casos com lesão (independente do tipo) no encéfalo e na medula espinhal, e a distribuição dessas lesões de acordo com as divisões e subdivisões anatômicas do SNC. Posteriormente será apresentada a prevalência de casos de acordo com o tipo de lesão no encéfalo e na medula espinhal, e a distribuição dessas lesões de acordo com as divisões e subdivisões anatômicas do SNC. Também será apresentada a prevalência de casos em que há associações de lesões nas diferentes estruturas do SNC.

Histologicamente, a prevalência de casos com lesão (independente do tipo) no encéfalo (64/70 [91,4%]) foi maior do que a prevalência de casos com lesão na medula espinhal (36/54 [66,7%]). Quanto às regiões do encéfalo mais afetadas, o cerebelo apresentou lesão na maioria

dos casos (64/70 [91,4%]), seguido pelo telencéfalo (61/70 [87,1%]) e tronco encefálico (57/70 [81,4%]).

Com relação aos casos que apresentaram lesão no telencéfalo (61/70 [87,1%]), a prevalência de casos com lesão de acordo com as seis regiões anatômicas foi: lobo frontal (53/70 [75,7%]), lobo occipital (40/70 [57,1%]), lobo parietal (35/70 [50,0%]), lobo temporal (31/70 [44,3%]), hipocampo (27/70 [38,6%]) e lobo piriforme (15/70 [21,4%]).

Com relação aos casos que apresentaram lesão no tronco encefálico (57/70 [81,4%]), a distribuição da prevalência de casos com lesão de acordo com as três regiões anatômicas foi: diencéfalo (55/70 [78,6%]), ponte (51/70 [72,8%]) e mesencéfalo (49/70 [70,0%]).

Com relação aos casos que apresentaram lesão na medula espinhal (36/54 [66,7%]), a prevalência de casos com lesão nas quatro regiões anatômicas foi: C1-C5 (32/54 [59,3%]), L4-S3 (26/54 [48,1%]), T3-L3 (24/54 [44,4%]) e C6-T2 (20/54 [37,0%]).

Comparando o tipo de lesão histológica mais prevalente no encéfalo e na medula espinhal nos casos de cinomose, a desmielinização foi a mais prevalente, tanto no encéfalo (64/70 [91,4%]) como na medula espinhal (30/54 [55,6%]). Inflamação não-supurativa caracterizada por infiltrado inflamatório linfoplasmocitário perivascular e/ou leptomeníngeo e/ou endimário foi mais prevalente no encéfalo (51/70 [72,8%]) do que na medula espinhal (22/54 [40,7%]).

Com relação aos casos que apresentaram inflamação não-supurativa no encéfalo (51/70 [72,8%]), encefalite não-supurativa (49/70 [70,0%]) foi mais prevalente que meningite não-supurativa (31/70 [44,3%]) e endimite não-supurativa (5/70 [7,1%]). Em 30/70 (42,8%) casos havia meningoencefalite não-supurativa. Plexocoroidite linfoplasmocitária foi observada em apenas um (1,4%) caso envolvendo os ventrículos laterais.

Com relação aos casos que apresentaram inflamação não-supurativa na medula espinhal (22/54 [40,7%]), mielite não-supurativa (19/54 [35,2%]) foi mais prevalente que meningite não-supurativa (10/54 [18,5%]). Em 8/54 (14,8%) casos havia meningomielite não-supurativa.

Malacia observada como cavidades preenchidas por numerosos macrófagos com o citoplasma volumoso e vacuolizado e núcleo deslocado para a periferia (macrófagos espumosos ou células *gitter*), acompanhada por elementos vasculares, foi mais prevalente no encéfalo (22/70 [31,4%]) do que na medula espinhal (7/54 [13,0%]). Em 2/70 (2,8%) casos havia mieloencefalomalacia. A prevalência e a distribuição das lesões histológicas de cinomose no encéfalo e na medula espinhal, de acordo com a idade dos cães estão demonstradas na Tabela 1.

Com relação à distribuição da desmielinização no SNC, o cerebelo foi afetado na maioria dos casos (62/70 [88,6%]), seguido pelo tronco encefálico (54/70 [77,1%]), medula espinhal (30/54 [55,6%]) e telencéfalo (31/70 [44,3%]). A prevalência e a distribuição da desmielinização no encéfalo e na medula espinhal de acordo com a idade dos cães estão na Tabela 2. A distribuição e a intensidade da desmielinização em cada caso estão no Quadro 4.

Com relação à distribuição da encefalite não-supurativa (49/70 [70,0%]), a inflamação foi mais prevalente no telencéfalo (40/70 [57,1%]) do que no tronco encefálico (36/70 [51,4%]) e cerebelo (31/70 [44,3%]).

Com relação aos casos que apresentaram mielite não-supurativa (19/54 [35,2%]), a prevalência de casos com lesão na substância cinzenta (16/54 [29,6%]) foi um pouco maior do que à dos casos com inflamação na substância branca (14/54 [25,9%]). Em 10/54 (18,5%) casos, a inflamação ocorreu na substância branca e cinzenta da medula espinhal ao mesmo tempo. A prevalência e a distribuição da inflamação não-supurativa na substância cinzenta e branca do encéfalo e medula espinhal de acordo com a idade em que os cães foram afetados estão nas Tabelas 3 e 4, respectivamente. A distribuição e a intensidade da inflamação não-supurativa na substância cinzenta e branca do SNC em cada caso estão nos Quadros 5 e 6, respectivamente.

Com relação aos casos que apresentaram meningite não-supurativa no encéfalo (31/70 [44,3%]), a inflamação foi mais freqüente no tronco encefálico (22/70 [31,4%]) do que no cerebelo (13/70 [18,6%]) e no telencéfalo (12/70 [17,1%]). A prevalência e distribuição da meningite no encéfalo e na medula espinhal de acordo com a idade dos cães estão na Tabela 5. A distribuição e a intensidade da meningite em cada caso estão no Quadro 7.

Com relação aos casos que apresentaram encefalomalacia (22/70 [31,4%]), a lesão foi mais freqüente no cerebelo (16/70 [22,8%]) do que no tronco encefálico (10/70 [14,3%]) e telencéfalo (2/70 [2,8%]). No tronco encefálico, a malacia estava distribuída na ponte (6/70 [8,6%]), diencéfalo (5/70 [7,1%]) e mesencéfalo (1/70 [1,4%]). A prevalência e a distribuição da malacia no encéfalo e na medula espinhal de acordo com a idade dos cães estão na Tabela 6. A distribuição e a intensidade da malacia em cada caso estão no Quadro 8.

Necrose cortical laminar (NCL) evidenciada por neurônios com o citoplasma eosinofílico e encolhido e núcleo picnótico (neurônios vermelhos) ocorreu em 12/70 (17,1%) casos, principalmente em cães com menos de um ano de idade (10/70 [14,3%]). Em oito desses casos, a

NCL ocorreu em cães com menos de seis meses. A prevalência e a distribuição da NCL de acordo com a idade estão na Tabela 7.

Ependimite foi observada no quarto ventrículo (4/70 [5,7%]), ventrículos laterais (3/70 [4,3%]) e no terceiro ventrículo (3/70 [4,3%]). Em todos os casos com ependimite no quarto ventrículo e ventrículos laterais havia sincícios de células do epêndima, observados como células grandes, com diâmetros variando entre 50-80 µm, citoplasma volumoso e eosinofílico, contendo dois ou três núcleos (sincícios multinucleados). Em todos os casos, em meio à proliferação de astrócitos periventriculares, foram observados astrócitos com 50-90 µm de diâmetro, com o citoplasma volumoso e homogeneamente eosinofílico, contendo múltiplos núcleos dispostos na periferia da célula (gemistócitos multinucleados). A ependimite sempre acompanhava lesões desmielinizantes e inflamatórias extensas do parênquima circunjacente.

Corpúsculos de inclusão ocorreram em astrócitos hipertróficos (58/70 [82,8%]), neurônios (31/70 [44,3%]), astrócitos gemistocíticos (22/70 [31,4%]), células epiteliais do epêndima (16/70 [22,8%]), células meningoteliais (3/70 [4,3%]) e em células epiteliais do plexo coróide (1/70 [1,4%]). Corpúsculos de inclusão intranucleares foram mais prevalentes em astrócitos hipertróficos (56/58 [96,6%]), neurônios (28/31 [90,3%]), células do epêndima (14/16 [87,5%]) e astrócitos gemistocíticos (16/22 [72,7%]). Nas células meningoteliais os corpúsculos de inclusão ocorreram apenas no núcleo. No plexo coróide os corpúsculos de inclusão ocorreram no núcleo e no citoplasma ao mesmo tempo. Dentre os 22/70 (31,4%) casos em que havia corpúsculos de inclusão em gemistócitos, em 4/70 (5,7%) casos os gemistócitos eram multinucleados.

Com relação a cada subdivisão anatômica do SNC, dentre os 64/70 (91,4%) casos em que o cerebelo apresentou lesões, a desmielinização foi a mais prevalente (62/70 [88,6%]), ocasionalmente observada isoladamente (5/70 [7,1%]). Na maioria das vezes, a desmielinização era acompanhada por outras lesões cerebelares, que incluíam astrogliose (57/62 [91,9%]), encefalite não-supurativa (31/62 [50,0%]), malacia (16/62 [25,8%]), meningite não-supurativa (13/62 [21,0%]) e ependimite não-supurativa (3/62 [4,8%]).

A desmielinização estava distribuída nas folhas cerebelares (48/70 [68,6%]), substância medular (43/70 [61,4%]) (Figura 1) e áreas periventriculares (43/70 [61,4%]), tanto no teto do quarto ventrículo (27/43 [62,8%]) (Figura 2), principalmente bilateralmente (18/27 [66,7%]), como nos flóculos cerebelares (16/43 [37,2%]) (Figura 3), geralmente unilateralmente (10/16

[62,5%]). Esferóides axonais (7/70 [10,0%]) e câmaras de digestão (3/70 [4,3%]) foram observados em alguns casos.

Com relação aos 64/70 (91,4%) casos que apresentaram lesão no cerebelo, astrogliose foi observada em 58/70 (82,8%). Na grande maioria dos casos (52/70 [74,2%]) havia astrócitos com características gemistocíticas, e em alguns desses casos (18/52 [34,6%]) os gemistócitos eram multinucleados (Figura 4). Astrogliose envolvendo a glia de Bergmann foi observada em alguns casos (3/70 [4,3%]).

Com relação aos 62/70 (88,6%) casos que apresentaram desmielinização no cerebelo, encefalite não-supurativa ocorreu simultaneamente na metade desses casos (31/62 [50,0%]), principalmente na substância branca (28/31 [90,3%]) (Figura 5). Em mais da metade (16/28 [57,1%]) dos casos de leucoencefalite no cerebelo havia extensão da inflamação para a substância cinzenta das folhas (Figura 6), acometendo principalmente a camada de células granulares (13/16 [81,2%]). Em alguns desses casos (3/16 [18,8%]) havia astrogliose da glia de Bergmann. Dentre 31/62 casos em que ocorreu encefalite e desmielinização simultaneamente, a desmielinização era acompanhada por encefalite localizada exclusivamente na substância cinzenta das folhas em 3/31 (9,7%) casos, envolvendo as camadas molecular e de células granulares.

Leptomeningite não-supurativa foi observada em 13/70 (18,6%) casos no cerebelo, e em 12/70 (17,1%) casos a meningite ocorria simultaneamente com a desmielinização do cerebelo. Dos 62 casos que apresentaram desmielinização no cerebelo, meningoencefalite não-supurativa ocorreu simultaneamente em 11/62 (17,7%) desses casos.

Com relação aos 62/70 (88,6%) casos que apresentaram desmielinização no cerebelo, alterações nos vasos sanguíneos cerebelares foram observadas em alguns casos (18/62 [29,0%]), principalmente naqueles em que havia encefalite. Nesses casos, as células endoteliais, preferencialmente dos vasos circundados por manguitos linfoplasmocitários, apresentavam o citoplasma volumoso e o núcleo grande formado por cromatina desagregada (tumefação endotelial).

Dentre os 62/70 (88,6%) casos com desmielinização no cerebelo, malacia da substância branca cerebelar foi observada em 16/62 (25,8%) desses casos (Figura 7). Em 8/16 desses casos, a malacia invadia a substância cinzenta dos núcleos (5/8 [62,5%]) do cerebelo e/ou das folhas (4/8 [50,5%]) (Figura 8). Dos 62 casos com desmielinização no cerebelo, meningoencefalite não-

supurativa e malacia do cerebello ocorreram simultaneamente em apenas 3/62 (4,8%) desses casos.

Dos 64/70 (91,4%) casos em que o cerebello apresentava lesão, em apenas 2/64 (3,1%) não havia desmielinização. Em um desses casos havia malacia focal com formação de cistos envolvendo a substância cinzenta do verme cerebelar (Figura 9A). Nesse caso, os neurônios da camada de células granulares da área de malacia estavam picnóticos e havia desaparecimento das células de Purkinje na periferia do foco de malacia (Figura 9B). No outro caso em que não havia desmielinização no cerebello a única lesão observada foi leptomeningite leve. Em todos os 17/70 (24,3%) casos em que havia malacia no cerebello, grande quantidade de células *gitter* dispostas em manto era entremeada por numerosos astrócitos hipertróficos, gemistócitos (Figura 10) e manguitos perivasculares linfoplasmocitários.

Dentre os 70 casos em que o cerebello foi examinado, corpúsculos de inclusão ocorreram em 38/70 (54,3%) casos. No cerebello, os corpúsculos de inclusão ocorreram em astrócitos (24/38 [63,1%]), observados em astrócitos hipertróficos (19/24 [79,2%]), predominantemente no núcleo (19/19) e também no citoplasma (2/19 [10,5%]) e em astrócitos gemistocíticos (15/24 [62,5%]), no núcleo (11/15 [73,3%]) e também no citoplasma (5/15 [33,3%]). Os corpúsculos de inclusão foram observados em células do epêndima do quarto ventrículo em alguns casos (8/38 [21,1%]) (Figura 11), no núcleo (8/8) e também no citoplasma (3/8). Corpúsculos de inclusão estavam presentes em neurônios (3/38 [7,9%]), no núcleo de neurônios da camada de células granulares (2/3 [66,7%]) e no citoplasma de células de Purkinje (1/3 [33,3%]) (Figura 12). Em astrócitos, as inclusões intranucleares variavam entre 3-6 μm de diâmetro e geralmente obliterava o núcleo, deixando visível apenas um delicado halo claro na periferia. Em gemistócitos, as inclusões intracitoplasmáticas podiam ser solitárias, em média com 2-4 μm de diâmetro, ou múltiplas, com 2-3 μm de diâmetro. Nas células de Purkinje, as inclusões intranucleares eram geralmente grandes, com até 15 μm de diâmetro, e as intracitoplasmáticas geralmente eram múltiplas e variavam entre 2-10 μm de diâmetro; em muitas células de Purkinje havia inclusões no núcleo e no citoplasma ao mesmo tempo.

Com relação aos 61/70 (87,1%) casos que apresentaram lesões de cinomose no telencéfalo, a lesão mais prevalente foi a desmielinização (31/70 [44,3%]), e ocorreu nos lobos frontal (30/70 [42,8%]), occipital (21/70 [30,0%]) (Figura 13), parietal (15/70 [21,4%]) e

temporal (12/70 [17,1%]). No lobo frontal, a desmielinização foi observada na substância branca subcortical (22/30 [73,3%]) e no ramo anterior da cápsula interna (21/30 [70,0%]).

Dos 61/70 (87,1%) casos com lesões no telencéfalo, malacia ocorreu em apenas 2/70 (2,8%) casos e envolvia a substância branca (Figura 14) e cinzenta do lobo frontal e a substância branca do lobo occipital e correspondia ao único caso em que se observou lesão macroscópica nos 70 encéfalos examinados. No outro caso havia malacia na substância branca no lobo parietal.

Com relação aos 61/70 (87,1%) casos que apresentaram lesões no telencéfalo, encefalite não-supurativa ocorreu em 40/70 (57,1%) casos. Em 38/70 (54,3%) casos havia envolvimento da substância cinzenta e em 13/70 (18,6%) casos a inflamação ocorreu na substância branca. Em 11/70 (15,7%) casos havia encefalite não-supurativa na substância cinzenta e branca simultaneamente.

Com relação aos 38/70 (54,3%) casos que apresentaram encefalite não-supurativa na substância cinzenta do telencéfalo, a inflamação estava distribuída nos lobos frontal (18/70 [25,7%]), parietal (15/70 [21,4%]), occipital (15/70 [21,4%]), hipocampo (13/70 [18,6%]), temporal (13/70 [18,6%]) e piriforme (5/70 [7,1%]). Em 6/70 (8,6%) casos havia inflamação nos núcleos da base, envolvendo o núcleo caudado (3/6), corpo amigdalóide (2/6), putame (2/6) e globo pálido (1/6). Com relação aos 13/70 (18,6%) casos que apresentaram encefalite não-supurativa na substância branca do telencéfalo, a inflamação estava distribuída nos lobos frontal (9/70 [12,8%]), occipital (7/70 [10,0%]), parietal (4/70 [5,7%]) e temporal (4/70 [5,7%]).

Dentre os 61/70 (87,1%) casos que apresentaram lesões no telencéfalo, astrogliose foi observada em 56/70 (80,0%) casos, e estava distribuída pelos lobos frontal (38/70 [54,3%]), occipital (29/70 [41,4%]), parietal (27/70 [38,6%]), temporal (22/70 [31,4%]), piriforme (15/70 [21,4%]) e hipocampo (15/70 [21,4%]). Dos 61/70 (87,1%) casos que apresentaram lesões no telencéfalo, tumefação endotelial ocorreu em 35/70 (50,0%) casos. Em alguns desses casos (8/35 [22,8%]), também havia hiperplasia de células endoteliais.

Dentre os 61/70 (87,1%) casos que apresentaram lesão no telencéfalo, NCL ocorreu em 12/70 (17,1%) casos e foi observada no hipocampo (10/70 [14,3%]) (Figura 15), lobo occipital (6/70 [8,6%]), lobo piriforme (5/70 [7,1%]) e lobos frontal, parietal e temporal (4/70 [5,7%]) cada. Nos 10/70 (14,3%) casos com NCL no hipocampo, a camada piramidal foi afetada em todos os casos, e em 2/10 casos, a necrose também afetava os neurônios da camada polimórfica. NCL afetando todas as camadas de neurônios foi observada nos lobos parietal e temporal em

50,0% dos casos, no lobo frontal em 25,0% dos casos, no lobo piriforme em 20,0% dos casos e no lobo occipital em 16,7% dos casos. Em outros casos, a necrose afetava as camadas piramidal externa, granular interna e piramidal externa simultaneamente; esse padrão de necrose laminar foi observado no lobo piriforme em 80,0% dos casos, no lobo occipital em 66,7% dos casos, no lobo parietal em 50,0% dos casos e nos lobos frontal e temporal em 25,0% dos casos.

Nos 12/70 (17,1%) casos que apresentaram NCL, várias alterações foram vistas associadas à NCL; essas lesões incluíam tumefação endotelial (10/12 [83,3%]), hiperplasia endotelial (6/12 [50,0%]), astrogliose (5/12 [41,7%]), encefalite não-supurativa (3/12 [25,0%]), meningite não-supurativa (2/12 [16,7%]), edema no neurópilo (2/12 [16,7%]), cromatólise central (2/12 [16,7%]), neuronofagia (1/12 [8,3%]) e perda neuronal (1/12 [8,3%]).

Em 9/12 (75,0%) dentre os casos com NCL, outras lesões foram observadas no cerebelo e tronco encefálico. Essas lesões incluíam desmielinização (66,7%), astrogliose (55,6%), necrose neuronal não-laminar (33,3%), encefalite não-supurativa (22,2%), malácia (22,2%), tumefação endotelial (22,2%) e meningite não-supurativa (11,1%).

Dentre os 61/70 (87,1%) casos em que havia lesões no telencéfalo, necrose neuronal não-laminar ocorreu em 10/70 (14,3%) casos e foi observada no corpo amigdalóide (5/10), núcleo septal lateral (1/10) e nos lobos occipital (1/10), parietal (1/10), piriforme (1/10) e temporal (1/10).

Dos 70 casos em que o telencéfalo foi examinado, corpúsculos de inclusão ocorreram em (37/70 [52,8%]) casos. Esses corpúsculos de inclusão foram observados nos lobos frontal (21/70 [30,0%]), parietal (17/70 [24,3%]), occipital (15/70 [21,4%]), hipocampo (8/70 [11,4%]) (Figura 16), temporal (7/70 [10,0%]) e piriforme (6/70 [8,6%]). No lobo frontal, as inclusões ocorreram em astrócitos (15/21 [71,4%]), observadas principalmente no núcleo (15/15) (Figura 17) e também no citoplasma (1/15); em células do epêndima dos ventrículos laterais (6/21 [28,6%]), no núcleo (5/6) e no citoplasma (1/6); em neurônios (5/21 [23,8%]), no núcleo (5/5) e no citoplasma (1/5) caso; no citoplasma de astrócitos gemistocíticos (1/21 [4,8%]), e no núcleo de células meningoteliais (1/21 [4,8%]). No lobo parietal, as inclusões ocorreram em astrócitos (15/17 [88,2%]), no núcleo (15/15) e no citoplasma (3/15), e em neurônios (6/15 [40,0%]), solitários no núcleo (6/6) e múltiplos no citoplasma (1/6). Em 2/15 (13,3%) casos os astrócitos continham inclusões no núcleo e no citoplasma simultaneamente.

Dentre os 15/70 (21,4%) casos em que havia inclusões no lobo occipital, corpúsculos de inclusão foram observados no núcleo de astrócitos em 14/15 casos, e em neurônios (8/15 [53,3%]), no núcleo (7/8) e no citoplasma (1/8).

Nos 8/70 (11,4%) casos em que havia inclusões no hipocampo, os corpúsculos de inclusão ocorreram no núcleo de astrócitos (6/8) e no núcleo de neurônios (3/8). Inclusões ocorreram em gemistócitos em 2/6 casos, no núcleo (1/2) e no citoplasma (1/2).

Nos 7/70 (10,0%) casos em que havia corpúsculos de inclusão no lobo temporal, os corpúsculos de inclusão ocorreram em astrócitos (6/7), no núcleo (6/6) e no citoplasma (1/6); e, no núcleo de neurônios (4/7). No lobo piriforme, corpúsculos de inclusão foram vistos em 6/70 (8,6%) casos, e ocorreram no núcleo de astrócitos em todos os casos, e no núcleo de neurônios em 1/6 caso.

Com relação aos 57/70 (81,4%) casos com lesão de cinomose no tronco encefálico, a prevalência das lesões foi: desmielinização (54/70 [77,1%]), astrogliose (40/70 [57,1%]), encefalite não-supurativa (36/70 [51,4%]), principalmente na substância branca (29/36 [80,6%]), meningite não-supurativa (21/70 [30,0%]), malacia (10/70 [14,3%]), predominantemente na substância branca (8/10 [80,0%]), e ependimite (1/70 [1,4%]). Dos 62/70 casos em que ocorreu desmielinização no encéfalo, na maioria (51/62 [82,2%]) dos casos a desmielinização ocorria ao mesmo tempo no tronco encefálico.

Com relação aos 55/70 (78,6%) casos em que o diencéfalo apresentava lesões de cinomose, desmielinização ocorreu na maioria dos casos (43/70 [61,4%]) e estava distribuída da seguinte forma: trato óptico (23/70 [32,8%]) (Figura 18), pedúnculos cerebrais (16/70 [22,8%]), ramo posterior da cápsula interna (12/70 [17,1%]), quiasma óptico (8/70 [11,4%]) (Figura 19), substância branca que circunda o núcleo geniculado lateral (4/70 [5,7%]), habênula (3/70 [4,3%]), e fórnice hipotalâmico (2/70 [2,8%]). Esferóides axonais foram observados em apenas 1/70 (1,4%) caso no diencéfalo.

Dentre os 55/70 (78,6%) casos com lesões no diencéfalo, astrogliose foi observada em 24/70 (34,3%) casos e em apenas 2/70 (2,8%) casos correspondia à única lesão no diencéfalo. Em 14/70 (20,0%) casos os astrócitos sofreram transformação gemistocítica, às vezes formando células multinucleadas (3/14 [21,4%]).

Dentre os 55/70 (78,6%) casos com lesões de cinomose no diencéfalo, em 23/70 (32,8%) casos havia encefalite não-supurativa observada com maior frequência na substância branca

(16/70 [22,8%]) do que na cinzenta (12/70 [17,1%]). Na substância branca, a inflamação ocorreu no trato óptico (9/70 [12,8%]), no ramo posterior da cápsula interna (6/70 [8,6%]), nos pedúnculos cerebrais (4/70 [5,7%]) (Figura 20), no quiasma óptico (2/70 [2,8%]), na radiação óptica (1/70 [1,4%]) e na substância branca que circunda o núcleo geniculado lateral (1/70 [1,4%]).

Com relação aos 55/70 (78,6%) casos com lesões no diencéfalo, encefalite não-supurativa envolvendo a substância cinzenta (12/70 [17,1%]) do diencéfalo estava distribuída da seguinte maneira: núcleo caudal do hipotálamo (6/70 [8,6%]), núcleo habenular (3/70 [4,3%]), núcleo lateral do hipotálamo (2/70 [2,8%]), núcleo medial dorsal do hipotálamo (2/70 [2,8%]), núcleo medial ventral do hipotálamo (2/70 [2,8%]), núcleo supraóptico do hipotálamo (2/70 [2,8%]), núcleo medial dorsal do tálamo (1/70 [1,4%]), núcleo medial central do tálamo (1/70 [1,4%]), núcleo medial lateral do tálamo (1/70 [1,4%]), núcleo medial ventral do tálamo (1/70 [1,4%]), núcleo geniculado lateral (1/70 [1,4%]), pulvina (1/70 [1,4%]) e núcleo subtalâmico (1/70 [1,4%]).

Dentre os 43/70 (61,7%) casos com desmielinização no diencéfalo, encefalite não-supurativa ocorreu em 18/43 (41,9%) desses casos simultaneamente. Nesses casos, em 9/18 (50,0%) havia desmielinização e inflamação apenas na substância branca, em 5/18 (27,8%) casos havia desmielinização e inflamação apenas na substância cinzenta, e em 4/18 (22,2%) casos a desmielinização era vista tanto com inflamação na substância branca como na cinzenta.

Com relação aos 55/70 (78,6%) casos em que o diencéfalo apresentava lesões, em 14/70 (20,0%) casos havia meningite não-supurativa (Figura 21), e em 10/70 (14,3%) desses casos havia desmielinização concomitante. Nos 5/70 (7,1%) casos em que ocorreu malacia no diencéfalo, os acúmulos de células *gitter* foram observados no trato óptico (1/70 [1,4%]), quiasma óptico (1/70 [1,4%]), pedúnculos cerebrais (1/70 [1,4%]), núcleo geniculado lateral (1/70 [1,4%]) e fórnice hipotalâmica (1/70 [1,4%]). Dentre as lesões observadas no diencéfalo, em 3/70 (4,3%) casos foram observados alguns sincícios de células meningoteliais. Essas células eram grandes, com cerca de 60-80 µm de diâmetro, citoplasma volumoso e densamente eosinofílico, contendo entre 5-10 núcleos dispostos na periferia, formados por cromatina levemente desagregada. Dentre os 55/70 casos com lesão no diencéfalo, tumefação endotelial ocorreu em 18/55 (32,7%) desses casos.

No diencéfalo, dentre os 55/70 (78,6%) casos com lesão, necrose neuronal foi observada em 3/55 (5,4%) casos, e ocorreu no núcleo geniculado lateral (2/70 [2,8%]), núcleo medial central do tálamo (1/70 [1,4%]), núcleo lateral do tálamo (1/70 [1,4%]), núcleo habenular (1/70 [1,4%]) e pulvinar (1/70 [1,4%]).

No diencéfalo, corpúsculos de inclusão foram vistos em 19/55 (34,5%) casos, no núcleo de astrócitos em todos os casos, e no citoplasma de astrócitos em 1/19 (5,3%) caso. Em 8/19 (42,1%) casos havia inclusões em células do epêndima do terceiro ventrículo, no núcleo em todos os casos e no citoplasma em 1/8 (12,5%) caso. Em 3/19 (15,8%) casos havia inclusões em gemistócitos. Em 1/19 (5,3%) caso havia numerosos corpúsculos de inclusão intranucleares e intracitoplasmáticos em células meningoteliais, às vezes, presentes em núcleos de células meningoteliais multinucleadas. Nesse caso, as inclusões variavam entre 1-7 μ m de diâmetro.

Com relação aos 51/70 (72,8%) casos em que a ponte apresentou lesões de cinomose, a desmielinização foi a lesão mais prevalente (46/70 [65,7%]). As outras lesões observadas da ponte incluíram: astrogliose (33/70 [47,1%]), encefalite não-supurativa (21/70 [30,0%]) na substância branca (18/21 [85,7%]) e cinzenta (10/21 [47,6%]), meningite (10/70 [14,3%]) e malacia (6/70 [8,6%]) na substância branca (5/6 [83,3%]) e cinzenta (3/6 [50,0%]).

Com relação aos 46/70 (65,7%) casos com desmielinização na ponte, a sua distribuição foi a seguinte: pedúnculos cerebelares médios (20/70 [28,6%]) (Figura 22), assoalho do quarto ventrículo (8/70 [11,4%]) (Figura 23), trato espinotalâmico (4/70 [5,7%]), pedúnculos cerebelares rostrais (3/70 [4,3%]), pedúnculos cerebelares caudais (3/70 [4,3%]), pirâmides (3/70 [4,3%]) (Figura 24), fascículo longitudinal medial (2/70 [2,8%]), núcleo vestibular lateral (2/70 [2,8%]), trato tegmental central (2/70 [2,8%]), corpo trapezóide (1/70 [1,4%]) e lemnisco medial (1/70 [1,4%]). Esferóides axonais (Figura 25) e câmaras de digestão foram observados em 1/70 (1,4%) caso na ponte.

Nos 51/70 (72,8%) casos com lesão na ponte, astrogliose foi observada em 33/70 (47,1%) casos e em 3/70 (4,3%) casos essa era a única lesão da ponte. Em 30/33 (90,9%) casos os astrócitos sofreram transformação gemistocítica, e em 30,0% desses eram multinucleados.

Dentre os 51/70 (72,8%) casos com lesão na ponte, encefalite não-supurativa (21/70 [30,0%]) ocorreu na substância branca da ponte na maioria dos casos (18/70 [25,7%]), e estava distribuída nos pedúnculos cerebelares médios (7/70 [10,0%]) (Figura 26), pedúnculos cerebelares caudais (4/70 [5,7%]), trato espinotalâmico (4/70 [5,7%]), trato tegmental central

(4/70 [5,7%]), fascículo longitudinal medial (3/70 [4,3%]), pirâmides (3/70 [4,3%]), trato espinhal do nervo trigêmeo (2/70 [2,8%]), corpo trapezóide (1/70 [1,4%]) e pedúnculos cerebelares rostrais (1/70 [1,4%]). Nos 10/70 (14,3%) casos com encefalite não-supurativa envolvendo a substância cinzenta da ponte, a inflamação estava distribuída no núcleo vestibular rostral (6/70 [8,6%]), núcleo coclear (2/70 [2,8%]), núcleo olivar (2/70 [2,8%]) e núcleo do nervo trigêmeo (1/70 [1,4%]). Tumefação endotelial na ponte ocorreu em 5/70 (7,1%) casos na ponte.

Nos casos em que havia desmielinização na ponte (46/51 [84,3%]), essa lesão era associada à astrogliose (29/46 [63,0%]) e inflamação não-supurativa (19/46 [41,3%]) na substância branca (17/19 [89,5%]) e cinzenta (8/19 [42,1%]). Em todos os casos em que havia meningite (10/70 [14,3%]) e malacia (6/70 [8,6%]) na ponte, desmielinização ocorria simultaneamente.

Nos 6/70 (8,6%) casos em que ocorreu malacia na ponte, os acúmulos de células *gitter* foram observados nos pedúnculos cerebelares médios (2/70 [2,8%]), pedúnculos cerebelares caudais (1/70 [1,4%]), trato espinotalâmico (1/70 [1,4%]), trato tegmental central (1/70 [1,4%]), núcleo coclear (1/70 [1,4%]) e núcleo olivar (1/70 [1,4%]).

Com relação aos 51/70 (72,8%) casos com lesão na ponte, corpúsculos de inclusão foram vistos em 11/70 (15,7%) casos, no núcleo de astrócitos em 8/11 (72,7%) desses casos, e em gemistócitos multinucleados em 2/11 (18,2%) desses casos, tanto no núcleo (2/2) como no citoplasma (1/2). Em 2/11 casos havia inclusões em neurônios do núcleo olivar, tanto no núcleo (Figura 27) como no citoplasma em ambos os casos.

Com relação aos 49/70 (70,0%) casos em que o mesencéfalo apresentava lesões de cinomose, desmielinização foi a mais prevalente (33/70 [47,1%]), seguida por astrogliose (32/70 [45,7%]), inflamação não-supurativa (21/70 [30,0%]), meningite não-supurativa (20/70 [28,6%]) e malacia (1/70 [1,4%]).

Com relação aos 33/70 (47,1%) casos em que havia desmielinização no mesencéfalo, a distribuição foi a seguinte: tectum mesencefálico (28/70 [40,0%]), substância negra (9/70 [12,8%]), pedúnculos cerebrais (5/70 [7,1%]) e teto mesencefálico (4/70 [5,7%]).

Dentre os 32/70 (45,7%) casos em que havia astrogliose no mesencéfalo, em 26/70 (37,1%) casos foram observados gemistócitos, e em 5/32 (19,2%) desses casos, os gemistócitos eram multinucleados. Tumefação endotelial foi observada em 11/70 (15,7%) casos no mesencéfalo.

Com relação aos casos que apresentaram encefalite não-supurativa na substância branca mesencefálica (18/70 [25,7%]), os manguitos perivasculares estavam distribuídos no trato tegmental central (9/70 [12,8%]), teto mesencefálico (9/70 [12,8%]) (Figura 28), lemnisco medial (5/70 [7,1%]), braço do colículo rostral (3/70 [4,3%]), braço do colículo caudal (3/70 [4,3%]), pedúnculos cerebrais (2/70 [2,8%]), fascículo longitudinal medial (1/70 [1,4%]) e fibras pontinas (1/70 [1,4%]).

Com relação aos casos que apresentaram encefalite não-supurativa na substância cinzenta do mesencéfalo (12/70 [17,1%]), a inflamação ocorreu na substância negra (5/70 [7,1%]), no núcleo do nervo oculomotor (3/70 [4,3%]), no núcleo interpeduncular (2/70 [2,8%]), no núcleo mesencefálico (2/70 [2,8%]), no núcleo vermelho (1/70 [1,4%]) e na substância cinzenta periaquedutal (1/70 [1,4%]).

Com relação aos 33/70 (47,1%) casos com desmielinização no mesencéfalo, encefalite não-supurativa ocorreu em 14/33 (42,4%) desses casos simultaneamente, e meningite não-supurativa ocorreu em 9/33 (27,3%) casos concomitantemente com a desmielinização.

No mesencéfalo, corpúsculos de inclusão foram vistos em 22/70 (31,4%) casos, e foram vistos no núcleo de astrócitos em 18/22 (81,8%) casos, e em gemistócitos em 2/22 (9,1%) casos. Em 2/22 (9,1%) casos as inclusões ocorreram em neurônios, vistos no citoplasma de neurônios do núcleo do nervo trigêmeo em um caso (Figura 29), e no núcleo de neurônios do núcleo do nervo oculomotor (Figura 30) e da substância negra em outro caso simultaneamente. Em 2/22 (9,1%) casos havia inclusões intranucleares nas células do epêndima do aqueduto mesencefálico. Em 1/22 (4,5%) caso havia inclusões intracitoplasmáticas em células meningoteliais multinucleadas.

Com relação aos 36/54 (66,7%) casos em que a medula espinhal apresentou lesões de cinomose, elas estavam distribuídas pelos segmentos cervical cranial (32/54 [59,2%]), lombossacro (26/54 [48,1%]), toracolombar (24/54 [44,4%]) e cervicotorácico (20/54 [37,0%]).

Dentre as 36/54 (66,7%) medulas espinhais com lesões, em 30/54 (55,6%) casos ocorreu desmielinização, e em todos esses casos a desmielinização também era vista em algum local do encéfalo. Nesses casos, a desmielinização foi mais prevalente no segmento C1-C5 (25/54 [46,3%]), e nos segmentos C6-T2, T3-L3 e L4-S3 a prevalência foi idêntica (16/54 [29,6%]). A distribuição e prevalência da desmielinização na medula espinhal de acordo com a idade em que os cães foram afetados pelo VCC podem ser avaliadas na Tabelas 1.

Quanto à distribuição da desmielinização nas quatro regiões da medula espinhal, havia envolvimento dos funículos laterais em 9/25 (36,0%) casos no segmento C1-C5, em 5/16 (31,2%) casos nos segmentos C6-T2 e T3-L3 e em 1/16 (6,2%) caso no segmento L4-S3.

Desmielinização no funículo dorsal foi observada em 4/25 (16,0%) casos no segmento C1-C5, em 3/16 (18,8%) casos nos segmentos T3-L3 e L4-S3 e em 2/16 (12,5%) casos no segmento C6-T2. Desmielinização no funículo ventral ocorreu em quatro casos no segmento L4-S3 (25,0%) e C1-C5 (16,0%), e em 1/16 caso nos segmentos C6-T2 e T3-L3.

Mielite não-supurativa ocorreu em 19/54 (35,2%) casos, afetando a substância cinzenta (16/54 [29,6%]) e a branca (14/54 [25,9%]). Dos 19/54 casos com mielite, em 10/54 (18,5%) os manguitos perivasculares linfoplasmocitários ocorriam simultaneamente na substância cinzenta e branca. Tanto na substância cinzenta como na branca, a mielite não-supurativa foi observada com maior frequência no segmento C1-C5 (11/54 [20,4%] e 12/54 [22,2%], respectivamente) e L4-S3 (10/54 [18,5%] e 6/54 [11,1%], respectivamente). A distribuição e a prevalência da mielite não-supurativa na substância cinzenta e branca de acordo com a idade em que os cães foram afetados pelo VCC estão nas Tabelas 3 e 4, respectivamente.

A inflamação não-supurativa estava distribuída pelos funículos dorsal (54,8%) (Figura 31), laterais (52,3%) e ventral (50,0%). No segmento C1-C5 a inflamação estava distribuída pelos funículos dorsal (9/12 [75,0%]), ventral (4/12 [58,3%]) e lateral (4/12 [33,3%]); em três (25,0%) casos a inflamação afetava todos os funículos simultaneamente. No segmento C6-T2 a inflamação estava distribuída pelos funículos dorsal e laterais (4/6 [66,7%]) e ventral (2/6 [33,3%]); em um (16,7%) caso a inflamação ocorreu em todos os funículos. No segmento T3-L3 a inflamação não-supurativa ocorreu nos funículos laterais (6/7 [85,7%]), dorsal (5/7 [71,4%]) e ventral (4/7 [57,1%]); em dois (28,6%) casos a inflamação ocorreu em todos os funículos. No segmento L4-S3 a inflamação estava distribuída pelos funículos laterais e ventral (8/9 [88,9%]) e dorsal (5/9 [55,6%]); em cinco (55,6%) casos a inflamação ocorreu em todos os funículos.

Dentre os 30/54 (55,6%) casos com desmielinização na medula espinhal, em 12/54 (22,2%) casos havia mielite não-supurativa na substância branca e em 9/54 (16,7%) havia mielite não-supurativa na substância cinzenta (Figura 32), simultaneamente. A distribuição e a prevalência da meningiomielite não-supurativa de acordo com a idade em que os cães foram afetados pelo VCC estão nas Tabelas 5.

Mielomalacia ocorreu em 7/54 (13,0%) casos, e em 2/54 (3,7%) desses casos a mesma lesão foi observada simultaneamente no encéfalo. A malacia ocorreu predominantemente no segmento C1-C5 (6/54 [11,1%]), afetando a substância branca (Figura 33) em todos os casos e a cinzenta em 2/54 (3,7%) casos; no segmento C6-T2 havia malacia em apenas um (1,8%) caso, afetando a substância branca e cinzenta. Esferóides axonais foram observados em 12/54 (22,2%) casos na medula espinhal. Câmaras de digestão foram observadas em 10/54 (18,5%) casos na medula espinhal. Astrogliose ocorreu em 25/54 (46,3%) casos, e em 20/25 (80,0%) desses casos havia gemistócitos. Tumefação endotelial ocorreu em 12/54 (22,2%) casos na medula espinhal. Corpúsculos de inclusão exclusivamente intranucleares foram observados em 14/54 casos na medula espinhal; nesses, as inclusões ocorreram em astrócitos (13/14 [92,8%]), gemistócitos (3/14 [21,4%]) e neurônios (2/14 [14,3%]).

Com relação à evolução cronológica das lesões histológicas, a maioria dos cães apresentou lesões subagudas (31/70 [44,3%]), seguidas pelas crônicas (26/70 [37,1%]) e agudas (13/70 [18,6%]). A distribuição da evolução cronológica das lesões histológicas, de acordo com a idade, nos 70 cães com cinomose está no Quadro 9. A prevalência da evolução das lesões histológicas de acordo com a faixa etária está na Tabela 8. No Quadro 10 está a prevalência dos locais em que ocorreu desmielinização, por ordem decrescente de ocorrência, nos 70 casos de cinomose deste estudo.

Quadro 2. Aspectos clinicopatológicos de 620 casos neurológicos de cinomose em cães. Frequência dos achados histopatológicos no encéfalo de cães de acordo com a faixa etária em 565 casos de cinomose.

Achado histopatológico	Filhotes - % (n=254)	Adultos - % (n=285)	Idosos - % (n=15)	Idade não informada - % (n=11)	Total - % (n=565)
Corpúsculos de inclusão	144 - 56,7%	182 - 63,8%	11 - 73,3%	6 - 54,5%	343 - 60,7%
Desmielinização	221 - 87,0%	260 - 91,2%	13 - 86,7%	11 - 100%	505 - 89,4%
Encefalite não-supurativa	121 - 47,6%	152 - 53,3%	9 - 60,0%	7 - 63,6%	289 - 51,1%
Esferóides axonais	3 - 1,2%	6 - 2,1%	-	-	9 - 1,6%
Gemistócitos	18 - 7,1%	22 - 7,7%	2 - 13,3%	1 - 9,1%	43 - 7,6%
Gliose	65 - 25,6%	69 - 24,2%	3 - 20,0%	-	137 - 24,2%
Malacia da SB ^a	51 - 20,1%	68 - 23,8%	5 - 33,3%	4 - 36,4%	128 - 22,6%
Meningite	23 - 9,0%	35 - 12,3%	1 - 6,7%	1 - 9,1%	60 - 10,6%
Necrose laminar cortical	9 - 3,5%	5 - 1,7%	-	1 - 9,1%	15 - 2,6%
Neurônio vermelho	10 - 3,9%	12 - 4,2%	2 - 13,3%	1 - 9,1%	25 - 4,4%
Neuronofagia	10 - 3,9%	8 - 2,8%	-	-	18 - 3,2%
Tumefação endotelial	4 - 1,6%	9 - 3,1%	2 - 13,3%	-	15 - 2,6%

^aSB = substância branca.

Quadro 3. Aspectos clinicopatológicos de 620 casos neurológicos de cinomose em cães. Frequência do tipo de lesão no encéfalo de 556 cães com cinomose de acordo com a faixa etária.

Lesão histológica	Filhotes - % (n=250)	Adultos - % (n=281)	Idosos - % (n=14)	Idade não informada - % (n=11)	Total - % (n=556)
Desmielinização	121 - 48,4%	116 - 41,3%	5 - 35,7%	3 - 27,3%	245 - 44,0%
Desmielinização e MP ^a	100 - 40,0%	144 - 51,2%	8 - 57,2%	8 - 72,7%	260 - 46,8%
MP ^a	29 - 11,6	21 - 7,5%	1 - 7,1%	-	51 - 9,2%

^aMP = mangitos perivascularares constituídos predominantemente por linfócitos e plasmócitos.

Tabela 1 – Neuropatologia da cinomose canina. Prevalência dos achados histopatológicos no encéfalo e na medula espinhal, de acordo com a idade, em 70 cães.

Idade	Desmielinização		Encefalite		Mielite		Meningite		Encefalomalacia		Mielomalacia		Necrose cortical laminar
	Encéfalo	Medula espinhal	SC	SB	SC	SB	Encéfalo	Medula espinhal	SC	SB	SC	SB	
≤6 meses (n^e=24 e n^m=16)	21 87,5%	7 43,8%	11 45,8%	6 25,0%	3 18,8%	1 6,2%	6 25,0%	1 6,2%	5 20,8%	6 25,0%	-	-	8 33,3%
entre 7 meses e 1ano (n^e=9 e n^m=8)	8 88,9%	4 50,0%	9 100,0%	7 77,8%	4 50,0%	5 62,5%	7 77,8%	2 25,0%	2 22,2%	2 22,2%	1 12,5%	3 37,5%	2 22,2%
1 ano (n^e=11 e n^m=10)	11 100,0%	6 60,0%	9 81,8%	9 81,8%	6 60,0%	3 30,0%	7 63,3%	3 30,0%	3 27,3%	2 18,2%	-	1 10,0%	-
2 anos (n^e=7 e n^m=6)	7 100,0%	5 83,3%	5 71,4%	5 71,4%	2 33,3%	3 50,0%	5 71,4%	3 50,0%	-	3 42,9%	2 33,3%	3 50,0%	-
3 e 4 anos (n^e=6 e n^m=4)	6 100,0%	2 50,0%	5 83,3%	5 83,3%	-	-	2 33,3%	-	-	1 16,7%	-	-	-
5 e 6 anos (n^e=6 e n^m=6)	6 100,0%	4 66,7%	3 50,0%	4 66,7%	-	1 16,7%	-	-	-	-	-	-	-
7 e 8 anos (n^e=5 e n^m=3)	3 60,0%	2 66,7%	3 60,0%	3 60,0%	-	-	3 60,0%	-	2 40,0%	3 60,0%	-	-	2 40,0%
9 anos ou mais (n^e=2 e n^m=1)	2 100,0%	-	1 50,0%	1 50,0%	1 100,0%	1 100,0%	1 50,0%	1 100,0%	1 50,0%	1 50,0%	-	-	-
Total (n^e=70 e n^m=54)	64 91,4%	30 55,6%	46 65,7%	40 57,1%	16 29,6%	14 25,9%	31 44,3%	10 18,5%	13 18,6%	18 25,7%	3 5,6%	7 13,0%	12 17,1%

SC = substância cinzenta; SB = substância branca; n^e = número de casos em que o encéfalo foi examinado; n^m = número de casos em que a medula espinhal foi examinada; - = sem alterações.

Tabela 2 – Neuropatologia da cinomose canina. Prevalência e distribuição da desmielinização no encéfalo e na medula espinal, de acordo com a idade, em 70 cães.

Idade	Telencéfalo				Tronco encefálico			Cerebelo	Medula espinal			
	Frontal	Parietal	Temporal	Occipital	Diencéfalo	Mesencéfalo	Ponte		C1-C5	C6-T2	T3-L3	L4-S3
≤ 6 meses (n ^e =24 e n ^m =16)	7 29,2%	-	1 4,2%	1 4,2%	13 54,2%	8 33,3%	16 66,7%	20 83,3%	6 37,5%	4 25,0%	3 18,8%	5 31,2%
entre 7 meses e 1ano (n ^e =9 e n ^m =8)	3 33,3%	1 11,1%	1 11,1%	2 22,2%	5 55,6%	3 33,3%	5 55,6%	8 88,9%	4 50,0%	3 37,5%	3 37,5%	3 37,5%
1 ano (n ^e =11 e n ^m =10)	4 36,4%	2 18,2%	2 18,2%	4 36,4%	8 72,7%	6 54,5%	7 63,6%	11 100,0%	4 40,0%	2 20,0%	3 30,0%	1 10,0%
2 anos (n ^e =7 e n ^m =6)	3 42,9%	2 28,6%	1 14,3%	2 28,6%	4 57,1%	3 42,9%	6 85,7%	7 100,0%	5 83,3%	4 66,7%	3 50,0%	3 50,0%
3 e 4 anos (n ^e =6 e n ^m =4)	5 83,3%	4 66,7%	3 50,0%	5 83,3%	5 83,3%	6 100,0%	6 100,0%	5 83,3%	1 25,0%	-	-	1 25,0%
5 e 6 anos (n ^e =6 e n ^m =6)	5 83,3%	4 66,7%	3 50,0%	5 83,3%	5 83,3%	5 83,3%	3 50,0%	6 100,0%	4 66,7%	3 50,0%	3 50,0%	2 33,3%
7 e 8 anos (n ^e =5 e n ^m =3)	2 40,0%	2 40,0%	1 20,0%	2 40,0%	2 40,0%	2 40,0%	2 40,0%	3 60,0%	1 33,3%	-	1 33,3%	1 33,3%
9 anos ou mais (n ^e =2 e n ^m =1)	1 50,0%	-	-	-	1 50,0%	-	1 50,0%	2 100,0%	-	-	-	-
Total (n ^e =70 e n ^m =54)	30 42,8%	15 21,4%	12 17,1%	21 30,0%	43 61,4%	33 47,1%	46 65,7%	62 88,6%	25 46,3%	16 29,6%	16 29,6%	16 29,6%

C1-C5 = segmento cervical cranial da medula espinal; C6-T2 = segmento cervicotorácico da medula espinal; T3-L3 = segmento toracolombar da medula espinal; L4-S3 = segmento lombossacro da medula espinal; n^e = número de casos em que o encéfalo foi examinado; n^m = número de casos em que a medula espinal foi examinada; - = sem alterações.

Quadro 4 – Neuropatologia da cinomose canina. Distribuição e intensidade da desmielinização em 70 cães.

Cão	Idade	Telencéfalo				Tronco encefálico			Cerebelo	Medula espinhal			
		Frontal	Parietal	Temporal	Occipital	Diencéfalo	Mesencéfalo	Ponte		C1-C5	C6-T2	T3-L3	T4-S3
1	2 meses	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
2	2 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	2 meses	-	-	-	-	-	-	-	++	-	-	-	-
4	3 meses	-	-	-	-	+	-	+++	-	∅	∅	∅	∅
5	3 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	∅	∅	∅	∅
6	3 meses	-	-	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-
7	3 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	3 meses	-	-	-	-	+	-	+	+++	+	+	+	+
9	4 meses	+	-	-	-	++	-	++	+++	∅	∅	∅	∅
10	4 meses	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
11	4 meses	+	-	-	+	++	-	+	+	∅	∅	∅	∅
12	4 meses	-	-	-	-	-	-	+	++	∅	∅	∅	∅
13	4 meses	-	-	-	-	++	+	+	++	-	-	-	-
14	4 meses	+	-	-	-	-	-	+	++	-	-	-	-
15	5 meses	+	-	-	-	++	-	+	++	++	++	-	++
16	5 meses	+	-	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-
17	5 meses	-	-	-	-	+	+	-	++	-	-	-	+
18	5 meses	-	-	-	-	-	-	+	++	+	-	-	+
19	6 meses	+	-	-	-	+++	++	++	+++	∅	∅	∅	∅
20	6 meses	-	-	-	-	++	+	++	++	-	-	-	-
21	6 meses	-	-	-	-	-	+	++	++	+	-	-	-
22	6 meses	++	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-
23	6 meses	-	-	-	-	-	-	-	+	∅	∅	∅	∅
24	6 meses	-	-	-	-	+	-	++	++	∅	∅	∅	∅
25	8 meses	+	-	-	-	+	+	+	++	++	++	++	++
26	8 meses	++	+	+	-	+	+	++	++	-	-	-	-
27	8 meses	-	-	-	-	++	-	+	+	+	-	-	-
28	8 meses	-	-	-	-	-	-	-	++	∅	∅	∅	∅
29	8 meses	-	-	-	-	-	-	-	++	-	-	-	-
30	9 meses	-	-	-	+	++	-	++	++	+++	+++	+++	+++
31	10 meses	+	-	-	+	-	++	-	++	++	++	++	++
32	11 meses	-	-	-	-	++	+	+++	+++	-	-	-	-
33	11 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
34	1 ano	+++	+++	+	+++	+++	+	+++	++	++	-	-	-
35	1 ano	-	-	-	-	+	+	-	++	-	-	-	-

+, leve; ++, moderada; +++, acentuada; -, sem alterações; ∅, não examinado; C1-C5 = segmento cervical cranial da medula espinhal; C6-T2 = segmento cervicotorácico da medula espinhal; T3-L3 = segmento toracolombar da medula espinhal; L4-S3 = segmento lombossacro da medula espinhal.

Quadro 4 (cont.) – Neuropatologia da cinomose canina. Distribuição e intensidade da desmielinização em 70 cães.

Cão	Idade	Telencéfalo				Tronco encefálico			Cerebelo	Medula espinhal			
		Frontal	Parietal	Temporal	Occipital	Diencéfalo	Mesencéfalo	Ponte		C1-C5	C6-T2	T3-L3	T4-S2
36	1 ano	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	+	-
37	1 ano	+	-	-	+	+	+	-	++	-	-	-	-
38	1 ano	-	-	-	-	+++	-	+	++	+	-	-	-
39	1 ano	+	+	-	+	-	-	-	+++	-	-	-	-
40	1 ano	-	-	-	-	++	++	+	+	++	++	++	-
41	1 ano	-	-	-	-	-	-	-	++	-	-	-	+
42	1 ano	-	-	-	-	+++	+	+	++	-	-	-	-
43	1 ano	-	-	-	-	++	-	++	++	-	-	+	-
44	1 ano	-	-	-	-	+	+	+	+	€	€	€	€
45	2 anos	-	-	-	-	-	+	+	+	€	€	€	€
46	2 anos	-	-	-	-	+	-	+++	++	+++	+	+	+++
47	2 anos	+	+	+	+	+++	-	+++	+++	+++	++	++	+
48	2 anos	-	-	-	-	-	-	-	+	+++	-	-	-
49	2 anos	+++	+	-	+	+++	+++	+++	++	+	+	+	+
50	2 anos	-	-	-	-	++	+	+	+	+	+	-	-
51	2 anos	+	-	-	-	-	++	+	+++	-	-	-	-
52	3 anos	+	+	-	+	+	++	+	+	+	-	-	-
53	4 anos	-	-	-	-	+	+	+	+++	€	€	€	€
54	4 anos	+	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-
55	4 anos	+++	+++	++	+++	+++	++	++	+++	-	-	-	+
56	4 anos	+	+	+	+	-	++	+	+	-	-	-	-
57	4 anos	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	€	€	€	€
58	5 anos	+++	++	++	+	++	++	+++	+++	+	+	+	-
59	5 anos	++	+++	+++	++	+	++	-	+	++	+	+	+
60	5 anos	+	+	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-
61	5 anos	+	-	-	+	+	+++	-	++	-	-	-	-
62	5 anos	-	-	-	-	-	-	+	++	-	-	-	-
63	6 anos	+++	+++	++	+++	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++
64	7 anos	+	-	-	-	++	++	++	+++	€	€	€	€
65	7 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
66	7 anos	+	++	+	++	++	+	++	++	+	-	-	+
67	7 anos	-	+	-	+	-	-	-	+	-	-	+	-
68	8 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	€	€	€	€
69	9 anos	+	-	-	-	++	-	-	+	€	€	€	€
70	13 anos	-	-	-	-	-	-	++	++	-	-	-	-

+, leve; ++, moderada; +++, acentuada; -, sem alterações; €, não examinado; C1-C5 = segmento cervical cranial da medula espinhal; C6-T2 = segmento cervicotorácico da medula espinhal; T3-L3 = segmento toracolombar da medula espinhal; L4-S3 = segmento lombossacro da medula espinhal.

Tabela 3 – Neuropatologia da cinomose canina. Prevalência e distribuição da inflamação na substância cinzenta do encéfalo e da medula espinhal, de acordo com a idade, em 70 cães.

Idade	Telencéfalo						Tronco encefálico			Cerebelo	Medula espinhal			
	Frontal	Parietal	Temporal	Occipital	Piriforme	Hipocampo	Diencéfalo	Mesencéfalo	Ponte		C1-C5	C6-T2	T3-L3	L4-S3
≤ 6 meses (n ^c =24 e n ^m =16)	5 20,8%	4 16,7%	2 8,3%	6 25,0%	1 4,2%	-	1 4,2%	-	1 4,2%	1 4,2%	3 18,8%	-	-	1 6,2%
entre 7 meses e 1ano (n ^c =9 e n ^m =8)	4 44,4%	3 33,3%	3 33,3%	1 11,1%	2 22,2%	3 33,3%	1 11,1%	3 33,3%	3 33,3%	5 55,6%	3 37,5%	2 25,0%	2 25,0%	4 50,0%
1 ano (n ^c =11 e n ^m =10)	6 54,5%	2 18,2%	3 27,3%	3 27,3%	1 9,1%	2 18,2%	2 18,2%	2 18,2%	-	5 45,5%	2 20,0%	3 30,0%	3 30,0%	3 30,0%
2 anos (n ^c =7 e n ^m =6)	2 28,6%	1 14,3%	-	-	-	1 14,3%	1 14,3%	2 28,6%	2 28,6%	2 28,6%	2 33,3%	-	-	1 16,7%
3 e 4 anos (n ^c =6 e n ^m =4)	1 16,7%	1 16,7%	2 33,3%	2 33,3%	1 16,7%	4 66,7%	2 33,3%	2 33,3%	1 16,7%	2 33,3%	-	-	-	-
5 e 6 anos (n ^c =6 e n ^m =6)	3 50,0%	3 50,0%	3 50,0%	2 33,3%	1 16,7%	2 33,3%	2 33,3%	2 33,3%	1 16,7%	2 33,3%	-	-	-	-
7 e 8 anos (n ^c =5 e n ^m =3)	-	1 20,0%	-	1 20,0%	1 20,0%	1 20,0%	-	1 20,0%	-	1 20,0%	-	-	-	-
9 anos ou mais (n ^c =2 e n ^m =1)	-	-	-	-	-	-	1 50,0%	-	1 50,0%	1 50,0%	1 100,0%	-	-	1 100,0%
Total (n ^c =70 e n ^m =54)	21 30,0%	15 21,4%	13 18,6%	15 21,4%	7 10,0%	13 18,6%	10 14,3%	12 17,1%	9 12,8%	19 27,1%	11 20,4%	5 9,3%	5 9,3%	10 18,6%

C1-C5 = segmento cervical cranial da medula espinhal; C6-T2 = segmento cervicotorácico da medula espinhal; T3-L3 = segmento toracolombar da medula espinhal; L4-S3 = segmento lombossacro da medula espinhal; n^c = número de casos em que o encéfalo foi examinado; n^m = número de casos em que a medula espinhal foi examinada; - = sem alterações.

Quadro 5 – Neuropatologia da cinomose canina. Distribuição e intensidade da inflamação na substância cinzenta em 70 cães.

Cão	Idade	Telencéfalo						Tronco encefálico			Cerebelo	Medula espinhal			
		Frontal	Parietal	Temporal	Occipital	Hipocampo	Piriforme	Diencéfalo	Mesencéfalo	Ponte		C1-C5	C6-T2	T3-L3	L4-S3
1	2 meses	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
2	2 meses	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	2 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	3 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	∅	∅	∅	∅
5	3 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	∅	∅	∅	∅
6	3 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	3 meses	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
8	3 meses	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	+
9	4 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	∅	∅	∅	∅
10	4 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	4 meses	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	-	∅	∅	∅	∅
12	4 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	∅	∅	∅	∅
13	4 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
14	4 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	5 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	5 meses	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17	5 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	5 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19	6 meses	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+++	∅	∅	∅	∅
20	6 meses	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
21	6 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
22	6 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
23	6 meses	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
24	6 meses	++	++	+	++	-	-	+	-	-	-	∅	∅	∅	∅
25	8 meses	-	+	-	-	-	-	-	-	-	++	-	-	-	+
26	8 meses	+	+	++	-	+	++	++	++	+	+	-	-	-	-
27	8 meses	-	-	+++	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
28	8 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
29	8 meses	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30	9 meses	+	-	-	-	-	-	-	++	-	-	+++	++	++	++
31	10 meses	++	++	-	++	-	-	-	+	+	++	+	++	++	++
32	11 meses	+	-	-	-	++	-	-	-	+++	++	-	+++	-	++
33	11 meses	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	-	-	-
34	1 ano	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
35	1 ano	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-

+, leve; ++, moderada; +++, acentuada; -, sem alterações; ∅, não examinado; C1-C5 = segmento cervical cranial da medula espinhal; C6-T2 = segmento cervicotorácico da medula espinhal; T3-L3 = segmento toracolombar da medula espinhal; L4-S3 = segmento lombossacro da medula espinhal.

Quadro 5 (cont.) – Neuropatologia da cinomose canina. Distribuição e intensidade da inflamação na substância cinzenta em 70 cães.

Cão	Idade	Telencéfalo						Tronco encefálico			Cerebelo	Medula espinhal			
		Frontal	Parietal	Temporal	Occipital	Hipocampo	Piriforme	Diencéfalo	Mesencéfalo	Ponte		C1-C5	C6-T2	T3-L3	L4-S3
36	1 ano	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+++	+++	++	+
37	1 ano	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
38	1 ano	+	-	++	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
39	1 ano	+	-	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	+
40	1 ano	++	-	-	-	++	-	+	-	-	+	-	-	++	-
41	1 ano	+	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+
42	1 ano	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
43	1 ano	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	++	++	++	-
44	1 ano	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	€	€	€	€
45	2 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	€	€	€	€
46	2 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+++	-	-	+
47	2 anos	-	-	-	-	-	-	-	++	++	+++	-	-	-	-
48	2 anos	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+++	-	-	-
49	2 anos	++	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
50	2 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
51	2 anos	+	-	-	-	-	-	++	++	-	-	-	-	-	-
52	3 anos	-	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-
53	4 anos	-	-	-	-	+	-	+	-	++	+++	€	€	€	€
54	4 anos	+	+	+	++	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
55	4 anos	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-
56	4 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
57	4 anos	-	-	-	-	-	-	-	++	-	-	€	€	€	€
58	5 anos	+	+	+	-	++	-	-	+	-	+	-	-	-	-
59	5 anos	+	++	+++	++	+	+	+	+++	+	+	-	-	-	-
60	5 anos	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
61	5 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
62	5 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
63	6 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
64	7 anos	-	-	-	+	-	-	-	++	-	+++	€	€	€	€
65	7 anos	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
66	7 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
67	7 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
68	8 anos	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	€	€	€	€
69	9 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	€	€	€	€
70	13 anos	-	-	-	-	-	-	+	-	++	+++	+	-	-	+

+, leve; ++, moderada; +++, acentuada; -, sem alterações; €, não examinado; C1-C5 = segmento cervical cranial da medula espinhal; C6-T2 = segmento cervicotorácico da medula espinhal; T3-L3 = segmento toracolombar da medula espinhal; L4-S3 = segmento lombossacro da medula espinhal.

Tabela 4 – Neuropatologia da cinomose canina. Prevalência e distribuição da inflamação na substância branca do encéfalo e da medula espinhal, de acordo com a idade, em 70 cães.

Idade	Telencéfalo				Tronco encefálico			Cerebelo	Medula espinhal			
	Frontal	Parietal	Temporal	Occipital	Diencéfalo	Mesencéfalo	Ponte		C1-C5	C6-T2	T3-L3	L4-S3
≤ 6 meses (n ^e =24 e n ^m =16)	-	-	1 4,2%	-	2 8,3%	2 8,3%	1 4,2%	4 16,7%	1 16,2%	1 16,2%	1 16,2%	1 16,2%
entre 7 meses e 1 ano (n ^e =9 e n ^m =8)	1 11,1%	1 11,1%	-	-	3 33,3%	5 55,6%	5 55,6%	5 55,6%	3 37,5%	2 25,0%	3 37,5%	4 50,0%
1 ano (n ^e =11 e n ^m =10)	-	-	-	-	3 27,3%	5 45,5%	3 27,3%	8 72,7%	3 30,0%	1 10,0%	1 10,0%	2 20,0%
2 anos (n ^e =7 e n ^m =6)	3 42,9%	-	-	-	2 28,6%	3 42,9%	4 57,1%	4 57,1%	3 50,0%	1 16,7%	1 16,7%	1 16,7%
3 e 4 anos (n ^e =6 e n ^m =4)	4 66,7%	2 33,3%	1 16,7%	3 50,0%	4 66,7%	4 66,7%	2 33,3%	3 50,0%	-	-	-	-
5 e 6 anos (n ^e =6 e n ^m =6)	2 33,3%	3 50,0%	2 33,3%	1 16,7%	2 33,3%	1 16,7%	1 16,7%	2 33,3%	1 16,7%	-	-	-
7 e 8 anos (n ^e =5 e n ^m =3)	1 20,0%	-	-	1 20,0%	-	2 40,0%	1 20,0%	1 20,0%	-	-	-	-
9 anos ou mais (n ^e =2 e n ^m =1)	-	-	-	-	-	1 50,0%	-	1 50,0%	1 50,0%	1 50,0%	1 50,0%	1 50,0%
Total (n ^e =70 e n ^m =54)	11 15,7%	6 8,6%	4 5,7%	5 7,1%	16 22,8%	23 32,8%	17 24,3%	28 40,0%	12 22,2%	6 11,1%	7 12,9%	9 16,7%

C1-C5 = segmento cervical cranial da medula espinhal; C6-T2 = segmento cervicotorácico da medula espinhal; T3-L3 = segmento toracolombar da medula espinhal; L4-S3 = segmento lombossacro da medula espinhal; n^e = número de casos em que o encéfalo foi examinado; n^m = número de casos em que a medula espinhal foi examinada; - = sem alterações.

Quadro 6 – Neuropatologia da cinomose canina. Distribuição e intensidade da inflamação na substância branca em 70 cães.

Cão	Idade	Telencéfalo				Tronco encefálico			Cerebelo	Medula espinhal			
		Frontal	Parietal	Temporal	Occipital	Diencéfalo	Mesencéfalo	Ponte		C1-C5	C6-T2	T3-L3	L4-S3
1	2 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	2 meses	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	2 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	3 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	∅	∅	∅	∅
5	3 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	∅	∅	∅	∅
6	3 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	3 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	3 meses	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+
9	4 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	∅	∅	∅	∅
10	4 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	4 meses	-	-	-	-	-	-	-	+	∅	∅	∅	∅
12	4 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	∅	∅	∅	∅
13	4 meses	-	-	-	-	++	+	-	++	-	-	-	-
14	4 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	5 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	5 meses	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
17	5 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	5 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19	6 meses	-	-	-	-	-	-	-	+++	∅	∅	∅	∅
20	6 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
21	6 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
22	6 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
23	6 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	∅	∅	∅	∅
24	6 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	∅	∅	∅	∅
25	8 meses	+	-	-	-	+	+	-	++	-	-	-	++
26	8 meses	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-
27	8 meses	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	-
28	8 meses	-	-	-	-	-	-	+	-	∅	∅	∅	∅
29	8 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30	9 meses	-	-	-	-	++	++	+	++	+++	++	++	++
31	10 meses	-	-	-	-	-	-	-	++	+++	-	++	++
32	11 meses	-	++	-	-	+++	++	+++	+++	-	-	+++	++
33	11 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
34	1 ano	-	-	-	-	-	-	-	+	∅	∅	∅	∅
35	1 ano	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-

+, leve; ++, moderada; +++, acentuada; -, sem alterações; ∅, não examinado; C1-C5 = segmento cervical cranial da medula espinhal; C6-T2 = segmento cervicotorácico da medula espinhal; T3-L3 = segmento toracolombar da medula espinhal; L4-S3 = segmento lombossacro da medula espinhal.

Quadro 6 (cont.) – Neuropatologia da cinomose canina. Distribuição e intensidade da inflamação na substância branca em 70 cães.

Cão	Idade	Telencéfalo				Tronco encefálico			Cerebelo	Medula espinhal			
		Frontal	Parietal	Temporal	Occipital	Diencéfalo	Mesencéfalo	Ponte		C1-C5	C6-T2	T3-L3	L4-S3
36	1 ano	-	-	-	-	++	+	+	+	+++	+++	+++	++
37	1 ano	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-
38	1 ano	-	-	-	-	-	++	+	++	-	-	-	-
39	1 ano	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
40	1 ano	-	-	-	-	-	+	++	-	+	-	-	-
41	1 ano	-	-	-	-	+	+	-	++	+	-	-	++
42	1 ano	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
43	1 ano	-	-	-	-	-	+	-	+++	-	-	-	-
44	1 ano	-	-	-	-	-	-	-	-	∅	∅	∅	∅
45	2 anos	-	-	-	-	-	+	+	-	∅	∅	∅	∅
46	2 anos	-	-	-	-	-	-	+	+	+++	-	-	+
47	2 anos	++	-	-	-	++	-	++	+++	+++	++	++	-
48	2 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	-	-	-
49	2 anos	++	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-
50	2 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
51	2 anos	++	-	-	-	+++	++	++	++	-	-	-	-
52	3 anos	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
53	4 anos	+++	-	-	-	+	+	++	+++	∅	∅	∅	∅
54	4 anos	+	-	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-
55	4 anos	+	-	-	+	+	+	-	+	-	-	-	-
56	4 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
57	4 anos	++	++	+	+++	+	++	++	+	∅	∅	∅	∅
58	5 anos	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-
59	5 anos	+	++	+++	-	++	+++	-	+	+	-	-	-
60	5 anos	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
61	5 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
62	5 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
63	6 anos	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-
64	7 anos	+	-	-	-	-	+++	++	+++	∅	∅	∅	∅
65	7 anos	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
66	7 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
67	7 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
68	8 anos	-	-	-	++	-	-	-	-	∅	∅	∅	∅
69	9 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	∅	∅	∅	∅
70	13 anos	-	-	-	-	-	+	-	+++	+++	++	++	++

+, leve; ++, moderada; +++, acentuada; -, sem alterações; ∅, não examinado; C1-C5 = segmento cervical cranial da medula espinhal; C6-T2 = segmento cervicotorácico da medula espinhal; T3-L3 = segmento toracolombar da medula espinhal; L4-S3 = segmento lombossacro da medula espinhal.

Tabela 5 – Neuropatologia da cinomose canina. Prevalência e distribuição da meningite no encéfalo e na medula espinal de acordo com a idade em 70 cães.

Idade	Telencéfalo				Tronco encefálico			Cerebelo	Medula espinal			
	Frontal	Parietal	Temporal	Occipital	Diencéfalo	Mesencéfalo	Ponte		C1-C5	C6-T2	T3-L3	L4-S3
≤ 6 meses (n ^e =24 e n ^m =16)	1 4,2%	-	1 4,2%	3 12,5%	1 4,2%	3 12,5%	-	2 8,3%	1 6,2%	1 6,2%	1 6,2%	1 6,2%
entre 7 meses e 1ano (n ^e =9 e n ^m =8)	-	1 11,1%	1 11,1%	-	2 22,2%	5 55,6%	2 22,2%	2 22,2%	2 25,0%	1 12,5%	1 12,5%	1 12,5%
1 ano (n ^e =11 e n ^m =10)	-	-	2 18,2%	-	5 45,5%	5 45,5%	2 18,2%	4 36,7%	3 30,0%	1 10,0%	1 10,0%	1 10,0%
2 anos (n ^e =7 e n ^m =6)	2 28,6%	-	-	-	3 42,9%	3 42,9%	1 14,3%	2 28,6%	3 50,0%	-	-	-
3 e 4 anos (n ^e =6 e n ^m =4)	-	-	-	-	2 33,3%	2 33,3%	-	1 16,7%	-	-	-	-
5 e 6 anos (n ^e =6 e n ^m =6)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7 e 8 anos (n ^e =5 e n ^m =3)	1 20,0%	1 20,0%	2 40,0%	1 20,0%	-	1 20,0%	1 20,0%	1 20,0%	-	-	-	-
9 anos ou mais (n ^e =2 e n ^m =1)	-	-	-	-	1 50,0%	1 50,0%	1 50,0%	1 50,0%	-	-	-	1 100,0%
Total (n ^e =70 e n ^m =54)	4 5,7%	2 2,8%	6 8,6%	4 5,7%	14 20,0%	20 28,6%	7 10,0%	13 18,6%	9 16,7%	3 5,6%	3 5,6%	4 7,4%

C1-C5 = segmento cervical cranial da medula espinal; C6-T2 = segmento cervicotorácico da medula espinal; T3-L3 = segmento toracolombar da medula espinal; L4-S3 = segmento lombossacro da medula espinal; n^e = número de casos em que o encéfalo foi examinado; n^m = número de casos em que a medula espinal foi examinada; - = sem alterações.

Quadro 7 – Neuropatologia da cinomose canina. Distribuição e intensidade da meningite em 70 cães.

Cão	Idade	Telencéfalo				Tronco encefálico			Cerebelo	Medula espinhal			
		Frontal	Parietal	Temporal	Occipital	Diencéfalo	Mesencéfalo	Ponte		C1-C5	C6-T2	T3-L3	L4-S2
1	2 meses	-	-	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+
2	2 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	2 meses	-	-	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-
4	3 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	∅	∅	∅	∅
5	3 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	∅	∅	∅	∅
6	3 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	3 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	3 meses	-	-	-	+	+	++	-	-	-	-	-	-
9	4 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	∅	∅	∅	∅
10	4 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	4 meses	-	-	-	+	-	-	-	-	∅	∅	∅	∅
12	4 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	∅	∅	∅	∅
13	4 meses	+	-	-	-	-	++	-	+	-	-	-	-
14	4 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	5 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	5 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17	5 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	5 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19	6 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	∅	∅	∅	∅
20	6 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
21	6 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
22	6 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
23	6 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	∅	∅	∅	∅
24	6 meses	-	-	-	-	-	+	-	-	∅	∅	∅	∅
25	8 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
26	8 meses	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
27	8 meses	-	-	-	-	+	+	+	-	++	-	-	-
28	8 meses	-	-	-	-	-	++	-	-	∅	∅	∅	∅
29	8 meses	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30	9 meses	-	-	-	-	-	+	-	-	++	+	+	++
31	10 meses	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-
32	11 meses	-	-	-	-	+	++	++	+	-	-	-	-
33	11 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
34	1 ano	-	-	-	-	++	+	-	+	+	-	-	-
35	1 ano	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

+, leve; ++, moderada; +++, acentuada; -, sem alterações; ∅, não examinado; C1-C5 = segmento cervical cranial da medula espinhal; C6-T2 = segmento cervicotorácico da medula espinhal; T3-L3 = segmento toracolombar da medula espinhal; L4-S3 = segmento lombossacro da medula espinhal.

Quadro 7 (cont.) – Neuropatologia da cinomose canina. Distribuição e intensidade da meningite em 70 cães.

Cão	Idade	Telencéfalo				Tronco encefálico			Cerebelo	Medula espinhal			
		Frontal	Parietal	Temporal	Occipital	Diencéfalo	Mesencéfalo	Ponte		C1-C5	C6-T2	T3-L3	L4-S3
36	1 ano	-	-	-	-	++	+	-	-	-	-	-	-
37	1 ano	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
38	1 ano	-	-	++	-	+	+++	+++	-	-	-	-	-
39	1 ano	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
40	1 ano	-	-	-	-	-	+	-	++	+	+	+	++
41	1 ano	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-
42	1 ano	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
43	1 ano	-	-	+	-	+++	-	+++	+++	-	-	-	-
44	1 ano	-	-	-	-	-	-	-	-	∅	∅	∅	∅
45	2 anos	-	-	-	-	+	+	-	+	∅	∅	∅	∅
46	2 anos	-	-	-	-	-	-	-	++	-	-	-	-
47	2 anos	+	-	-	-	-	++	+	-	++	-	-	-
48	2 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	-	-	-
49	2 anos	++	-	-	-	++	-	-	-	+	-	-	-
50	2 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
51	2 anos	-	-	-	-	++	++	-	-	-	-	-	-
52	3 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
53	4 anos	-	-	-	-	+	++	-	+	∅	∅	∅	∅
54	4 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
55	4 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
56	4 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
57	4 anos	-	-	-	-	+	+	-	-	∅	∅	∅	∅
58	5 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
59	5 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
60	5 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
61	5 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
62	5 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
63	6 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
64	7 anos	-	-	-	-	-	+	+	-	∅	∅	∅	∅
65	7 anos	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
66	7 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
67	7 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
68	8 anos	++	-	++	+++	-	-	-	++	∅	∅	∅	∅
69	9 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	∅	∅	∅	∅
70	13 anos	-	-	-	-	+	++	++	++	-	-	-	+

+, leve; ++, moderada; +++, acentuada; -, sem alterações; ∅, não examinado; C1-C5 = segmento cervical cranial da medula espinhal; C6-T2 = segmento cervicotorácico da medula espinhal; T3-L3 = segmento toracolombar da medula espinhal; L4-S3 = segmento lombossacro da medula espinhal.

Tabela 6 – Neuropatologia da cinomose canina. Prevalência e distribuição da malacia no encéfalo e na medula espinhal de acordo com a idade em 70 cães.

Idades	Telencéfalo			Tronco encefálico					Cerebelo		Medula espinhal			
	Frontal	Parietal	Occipital	Diencéfalo		Mesencéfalo	Ponte				C1-C5		C6-T2	
	SB e SC	SB	SB	SB	SC	SB	SB	SC	SB	SC	SB	SC	SB	SC
< 6 meses (n ^e =24 e n ^m =16)	-	-	-	1 4,2%	-	-	1 4,2%	-	6 25,0%	5 20,8%	-	-	-	-
entre 7 meses e 1ano (n ^e =9 e n ^m =8)	-	-	-	-	-	1 11,1%	1 11,1%		1 11,1%		2 25,0%	-	1 12,5%	1 12,5%
1 ano (n ^e =11 e n ^m =10)	-	-	-	1 9,1%	1 9,1%	-	-	1 9,1%	2 18,2%	1 9,1%	1 10,0%	-	-	-
2 anos (n ^e =7 e n ^m =6)	-	1 14,3%	-	1 14,3%	-	1 14,3%	-	-	3 42,9%	-	3 50,0%	2 33,3%	-	-
3 e 4 anos (n ^e =6 e n ^m =4)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 16,7%	-	-	-	-	-
5 e 6 anos (n ^e =6 e n ^m =6)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7 e 8 anos (n ^e =5 e n ^m =3)	1 20,0%	-	1 20,0%	1 20,0%	-	-	1 20,0%	-	2 40,0%	1 20,0%	-	-	-	-
9 anos ou mais (n ^e =2 e n ^m =1)	-	-	-	-	-	-	1 50,0%		1 50,0%	-	-	-	-	-
Total (n ^e =70 e n ^m =54)	1 1,4%	1 1,4%	1 1,4%	5 7,1%	1 1,4%	2 2,8%	5 7,1%	3 4,3%	16 22,8%	7 10,0%	6 11,1%	2 3,7%	1 1,9%	1 1,9%

C1-C5 = segmento cervical cranial da medula espinhal; C6-T2 = segmento cervicotorácico da medula espinhal; SB = substância branca; SC = substância cinzenta; n^e = número de casos em que o encéfalo foi examinado; n^m = número de casos em que a medula espinhal foi examinada; - = sem alterações.

Quadro 8 – Neuropatologia da cinomose canina. Distribuição e intensidade da malacia em 70 cães.

Cão	Idade	Telencéfalo						Tronco encefálico			Cerebelo	Medula espinhal			
		Frontal	Parietal	Temporal	Occipital	Hipocampo	Piriforme	Diencéfalo	Mesencéfalo	Ponte		C1-C5	C6-T2	T3-L3	L4-S3
1	2 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	2 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	2 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	3 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	€	€	€	€
5	3 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	€	€	€	€
6	3 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-
7	3 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	3 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-	-	-	-
9	4 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	€	€	€	€
10	4 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	4 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	€	€	€	€
12	4 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	€	€	€	€
13	4 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	4 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	5 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-	-	-	-
16	5 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17	5 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
18	5 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19	6 meses	-	-	-	-	-	-	++	-	-	++	€	€	€	€
20	6 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
21	6 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
22	6 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
23	6 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	€	€	€	€
24	6 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	€	€	€	€
25	8 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
26	8 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
27	8 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-	-	-
28	8 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	€	€	€	€
29	8 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30	9 meses	-	-	-	-	-	-	-	++	-	-	+++	-	-	-
31	10 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
32	11 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	+++	-	++	-	-
33	11 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
34	1 ano	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
35	1 ano	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-

+, leve; ++, moderada; +++, acentuada; -, sem alterações; €, não examinado; C1-C5 = segmento cervical cranial da medula espinhal; C6-T2 = segmento cervicotorácico da medula espinhal; T3-L3 = segmento toracolombar da medula espinhal; L4-S3 = segmento lombossacro da medula espinhal.

Quadro 8 (cont.) – Neuropatologia da cinomose canina. Distribuição e intensidade da malacia em 70 cães.

Cão	Idade	Telencéfalo						Tronco encefálico			Cerebelo	Medula espinhal			
		Frontal	Parietal	Temporal	Occipital	Hipocampo	Piriforme	Diencéfalo	Mesencéfalo	Ponte		C1-C5	C6-T2	T3-L3	L4-S3
36	1 ano	-	-	-	-	-	-	++	-	-	-	-	-	-	-
37	1 ano	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
38	1 ano	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
39	1 ano	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
40	1 ano	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	-	-	-
41	1 ano	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
42	1 ano	-	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	-	-
43	1 ano	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-	-	-	-
44	1 ano	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	-	∅	∅	∅	∅
45	2 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	∅	∅	∅	∅
46	2 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	-	-	-
47	2 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	++	-	-	-
48	2 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	-	-	-
49	2 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
50	2 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
51	2 anos	-	++	-	-	-	-	+++	+++	-	+++	-	-	-	-
52	3 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
53	4 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	∅	∅	∅	∅
54	4 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
55	4 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
56	4 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
57	4 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	∅	∅	∅	∅
58	5 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
59	5 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
60	5 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
61	5 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
62	5 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
63	6 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
64	7 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	∅	∅	∅	∅
65	7 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
66	7 anos	-	-	-	-	-	-	+	-	+	++	-	-	-	-
67	7 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
68	8 anos	+++	-	-	+++	-	-	-	-	-	-	∅	∅	∅	∅
69	9 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	∅	∅	∅	∅
70	13 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	++	++	-	-	-	-

+, leve; ++, moderada; +++, acentuada; -, sem alterações; ∅, não examinado; C1-C5 = segmento cervical cranial da medula espinhal; C6-T2 = segmento cervicotorácico da medula espinhal; T3-L3 = segmento toracolombar da medula espinhal; L4-S3 = segmento lombossacro da medula espinhal.

Tabela 7 – Neuropatologia da cinomose canina. Prevalência e distribuição da necrose cortical laminar de acordo com a idade em 70 cães.

Idade	Telencéfalo					
	Frontal	Parietal	Temporal	Occipital	Piriforme	Hipocampo
≤ 6 meses (n=24)	2 (8,3%)	2 (8,3%)	2 (8,3%)	4 (16,7%)	3 (12,5%)	6 (25,0%)
entre 7 meses e 1ano (n=9)	1 (11,1%)	-	-	1 (11,1%)	-	2 (22,2%)
1 ano (n=11)	-	-	-	-	-	-
2 anos (n=7)	-	-	-	-	-	-
3 e 4 anos (n=6)	-	-	-	-	-	-
5 e 6 anos (n=6)	-	-	-	-	-	-
7 e 8 anos (n=5)	1 (20,0%)	2 (40,0%)	2 (40,0%)	1 (20,0%)	2 (40,0%)	2 (40,0%)
9 anos ou mais (n=2)	-	-	-	-	-	-
Total	4 (5,7%)	4 (5,7%)	4 (5,7%)	6 (8,6%)	5 (7,1%)	10 (14,3%)

n = número de casos em que o encéfalo foi examinado; - = sem alterações.

Quadro 9 – Neuropatologia da cinomose canina. Distribuição da evolução das lesões de acordo com a idade em 70 cães.

Cão	Idade	Tipo de lesão	Cão	Idade	Tipo de lesão
1	2 meses	Subaguda	36	1 ano	Crônica
2	2 meses	Subaguda	37	1 ano	Subaguda
3	2 meses	Subaguda	38	1 ano	Subaguda
4	3 meses	Crônica	39	1 ano	Subaguda
5	3 meses	Aguda	40	1 ano	Crônica
6	3 meses	Crônica	41	1 ano	Subaguda
7	3 meses	Subaguda	42	1 ano	Crônica
8	3 meses	Crônica	43	1 ano	Crônica
9	4 meses	Subaguda	44	1 ano	Crônica
10	4 meses	Aguda	45	2 anos	Crônica
11	4 meses	Subaguda	46	2 anos	Crônica
12	4 meses	Aguda	47	2 anos	Crônica
13	4 meses	Subaguda	48	2 anos	Crônica
14	4 meses	Aguda	49	2 anos	Subaguda
15	5 meses	Crônica	50	2 anos	Aguda
16	5 meses	Subaguda	51	2 anos	Crônica
17	5 meses	Crônica	52	3 anos	Subaguda
18	5 meses	Aguda	53	4 anos	Crônica
19	6 meses	Crônica	54	4 anos	Subaguda
20	6 meses	Subaguda	55	4 anos	Subaguda
21	6 meses	Crônica	56	4 anos	Aguda
22	6 meses	Aguda	57	4 anos	Subaguda
23	6 meses	Subaguda	58	5 anos	Subaguda
24	6 meses	Subaguda	59	5 anos	Subaguda
25	8 meses	Subaguda	60	5 anos	Subaguda
26	8 meses	Subaguda	61	5 anos	Aguda
27	8 meses	Crônica	62	5 anos	Aguda
28	8 meses	Subaguda	63	6 anos	Subaguda
29	8 meses	Subaguda	64	7 anos	Crônica
30	9 meses	Crônica	65	7 anos	Subaguda
31	10 meses	Subaguda	66	7 anos	Crônica
32	11 meses	Crônica	67	7 anos	Aguda
33	11 meses	Aguda	68	8 anos	Crônica
34	1 ano	Subaguda	69	9 anos	Aguda
35	1 ano	Crônica	70	13 anos	Crônica

Tabela 8 – Neuropatologia da cinomose canina. Prevalência da evolução das lesões de acordo com a faixa etária em 70 cães.

Idade	Aguda	Subaguda	Crônica
Cães até 1 ano (n=33)	7 (21,2%)	16 (48,5%)	10 (30,3%)
Cães entre 1 e 6 anos (n=30)	4 (13,3%)	14 (46,7%)	12 (40,0%)
Cães com 7 anos ou mais (n=7)	2 (28,6%)	1 (14,3%)	4 (57,1%)
Total (n=70)	13 (18,6%)	31 (44,3%)	26 (37,1%)

Quadro 10 – Neuropatologia da cinomose canina. Locais mais afetados pela desmielinização em 70 cães.

Estrutura anatômica	Casos com desmielinização/ total de casos	%
Folhas do cerebelo	48/70	68,6
Substância medular do cerebelo	43/70	61,4
Teto do quarto ventrículo	43/70	61,4
Medula espinhal C1-C5	25/54	46,3
Tegmento mesencefálico	28/70	40,0
Trato óptico	23/70	32,8
Lobo frontal	22/70	31,4
Cápsula interna (ramo anterior)	21/70	30,0
Lobo occipital	21/70	30,0
Medula espinhal C6-T2	16/54	29,6
Medula espinhal T3-L3	16/54	29,6
Medula espinhal L4-S3	16/54	29,6
Pedúnculos cerebelares	20/70	28,6
Pedúnculos cerebrais	16/70	22,8
Lobo parietal	15/70	21,4
Lobo temporal	12/70	17,1
Cápsula interna (ramo posterior)	12/70	17,1
Substância negra	9/70	12,8
Quiasma óptico	8/70	11,4
Teto do quarto ventrículo	8/70	11,4
Teto mesencefálico	4/70	5,7
Trato espinotalâmico (ponte)	4/70	5,7
Substância branca que circunda o NGL*	4/70	5,7
Habênula	3/70	4,3
Pirâmides	3/70	4,3
Fascículo longitudinal medial (ponte)	2/70	2,8
Fórnice hipotalâmico	2/70	2,8
Trato tegmental central (ponte)	2/70	2,8
Corpo trapezóide	1/70	1,4
Lemnisco medial (ponte)	1/70	1,4

*NGL, núcleo geniculado lateral

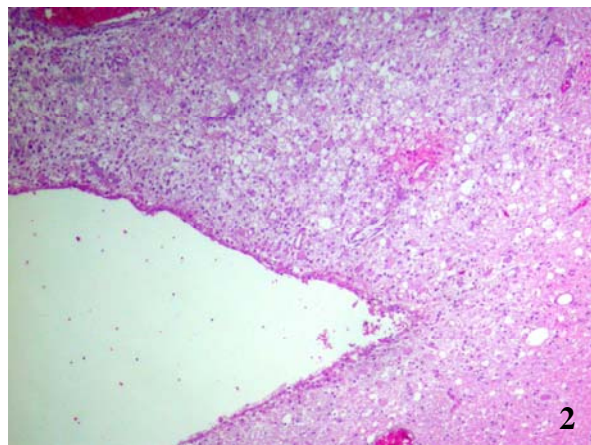
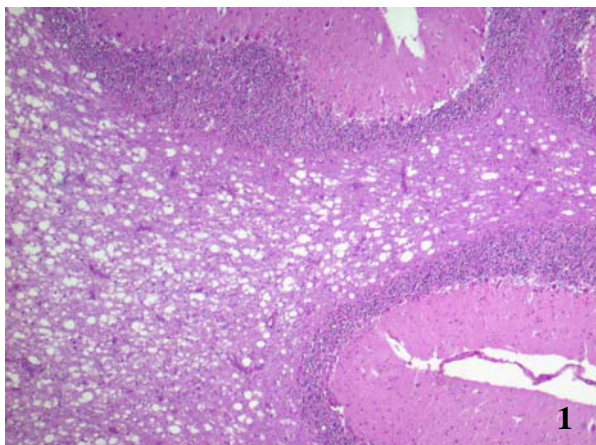


Figura 1 – Neuropatologia da cinomose canina. Encéfalo; cerebelo, substância branca das folhas e da medular. Desmielinização acentuada e astrogliose leve. Hematoxilina e eosina.

Figura 2 – Neuropatologia da cinomose canina. Encéfalo; cerebelo e ponte, ângulo pontocerebelar, substância branca adjacente ao teto do quarto ventrículo. Desmielinização e astrogliose moderadas. Hematoxilina e eosina.

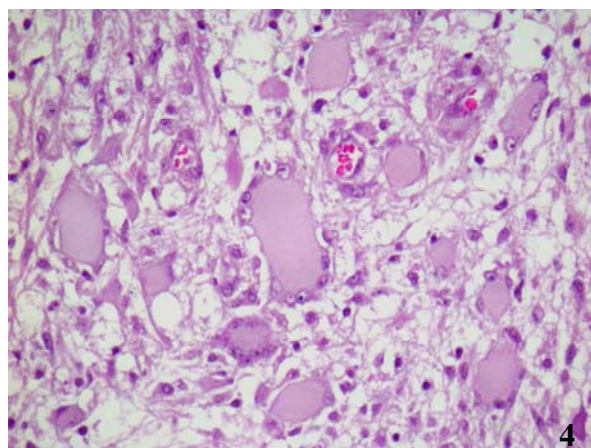
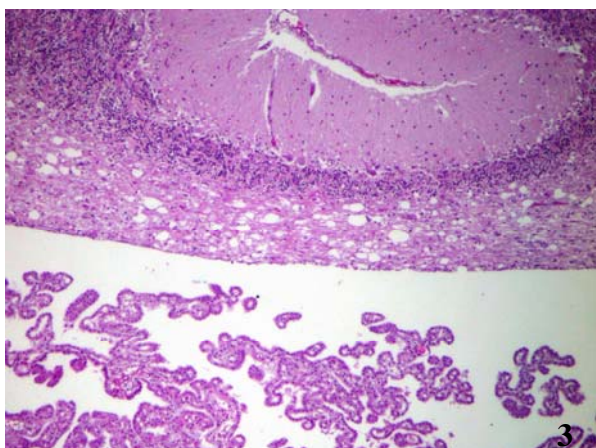


Figura 3 – Neuropatologia da cinomose canina. Encéfalo; cerebelo, flóculo, substância branca. Desmielinização leve. Hematoxilina e eosina.

Figura 4 – Neuropatologia da cinomose canina. Encéfalo; cerebelo, substância branca medular. Desmielinização acentuada com numerosos gemistócitos multinucleados. Hematoxilina e eosina.

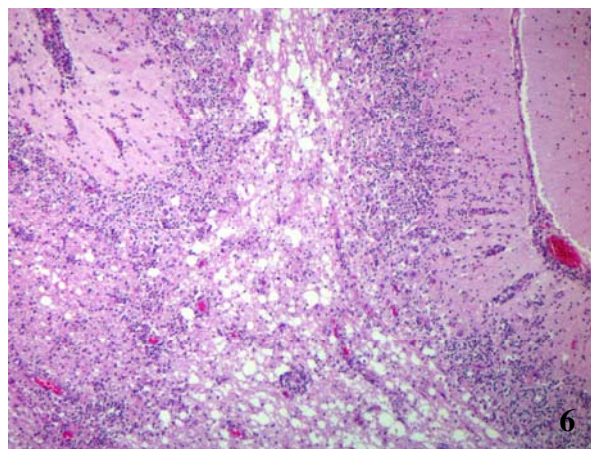
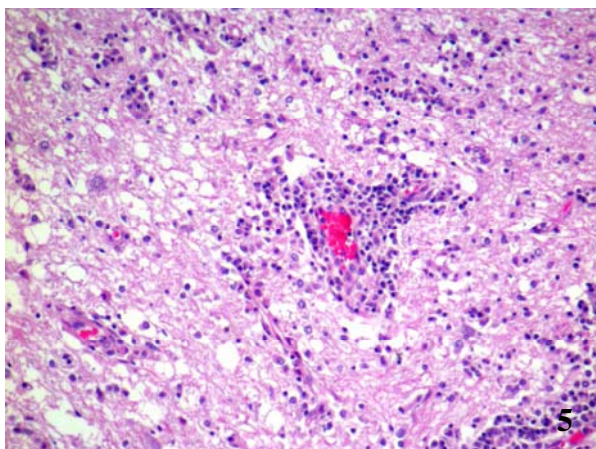


Figura 5 – Neuropatologia da cinomose canina. Encéfalo; cerebelo, substância branca medular. Desmielinização e astrogliose moderadas associadas a manguitos perivasculares linfoplasmocitários formados por 3-6 camadas de células. Hematoxilina e eosina.

Figura 6 – Neuropatologia da cinomose canina. Encéfalo; cerebelo, folhas, substância branca e cinzenta. Desmielinização acentuada com malacia focal e infiltrado inflamatório perivascular linfoplasmocitário moderado na substância branca; essa inflamação envolve também a camada molecular e as leptomeninges. Observa-se astrogliose difusa. Hematoxilina e eosina.

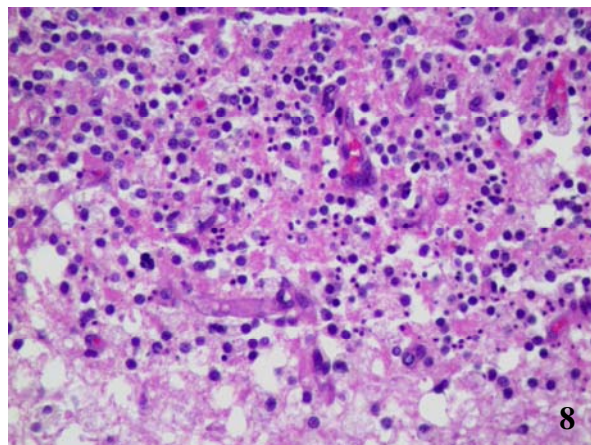
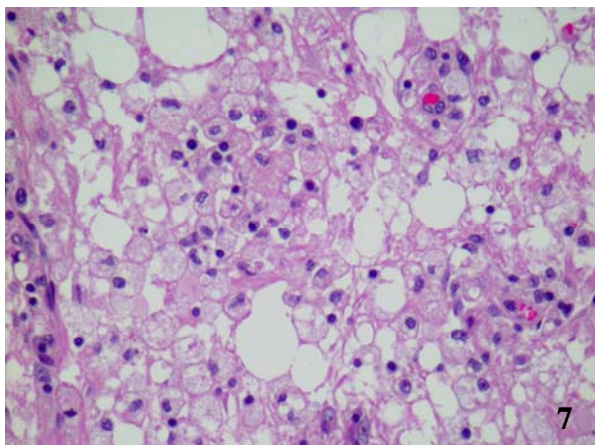


Figura 7 – Neuropatologia da cinomose canina. Encéfalo; cerebelo, substância branca medular. Desmielinização e malacia acentuadas com astroglíose leve. Na área de malacia observam-se numerosos macrófagos com o citoplasma espumoso (células *gitter*), alguns deles num espaço perivascular. Hematoxilina e eosina.

Figura 8 – Neuropatologia da cinomose canina. Encéfalo; cerebelo, folhas, substância branca e cinzenta. Malacia da substância branca que se estende para a camada de células granulares onde vários núcleos picnóticos de neurônios podem ser observados. Hematoxilina e eosina.

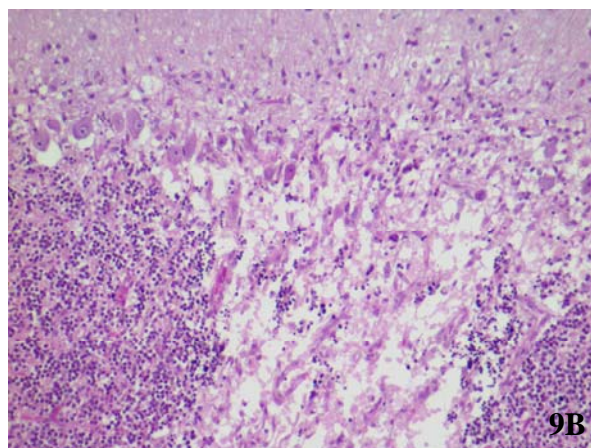
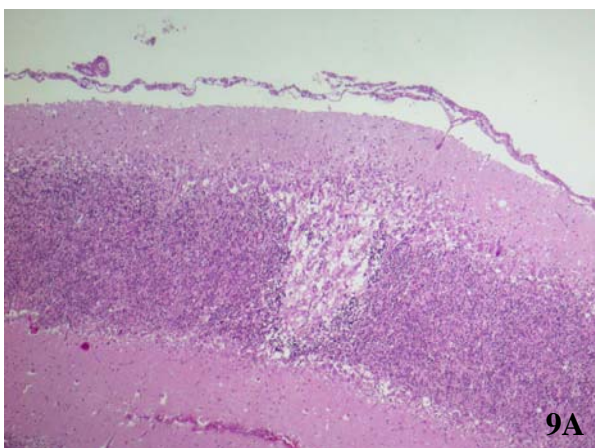


Figura 9 – Neuropatologia da cinomose canina. Encéfalo; cerebelo, verme, substância cinzenta. **A.** Malacia focal acentuada da camada de células granulares com necrose e perda de neurônios. **B.** Maior aumento da A. Há desaparecimento segmentar de células de Purkinje na periferia do foco de malacia. No foco de malacia restaram apenas aglomerados de neurônios com núcleos picnóticos da camada granular e alguns vasos sangüíneos soltos em meio a uma cavidade cística. Hematoxilina e eosina.

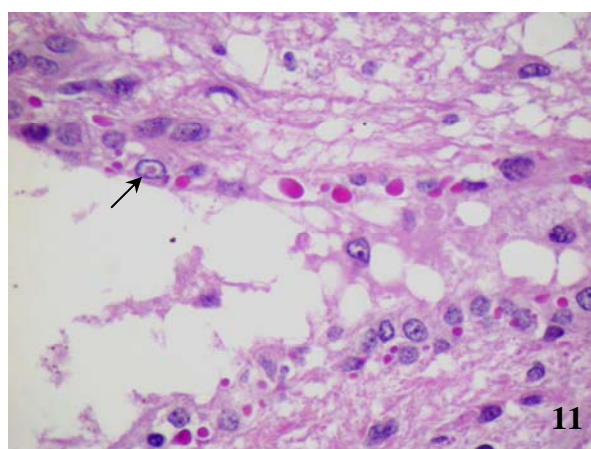
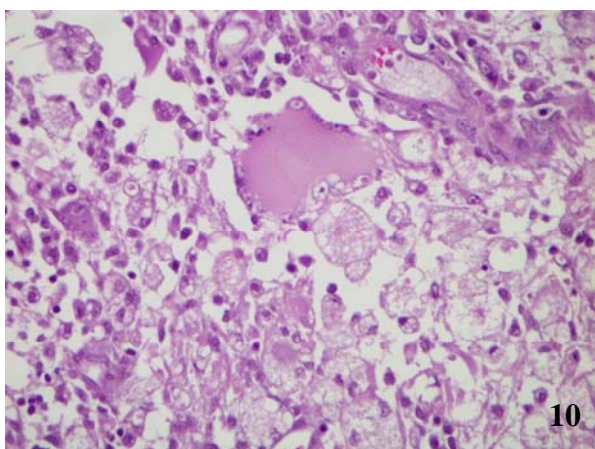
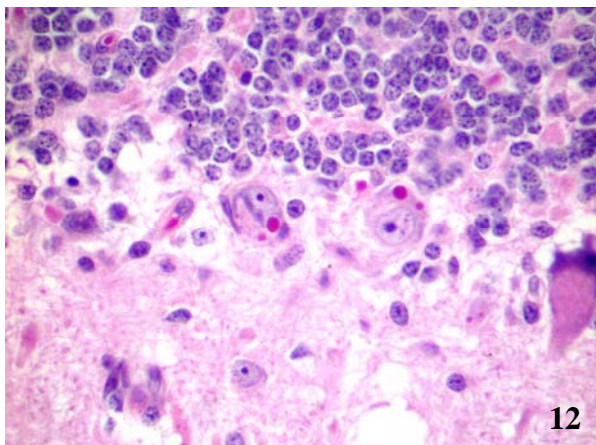
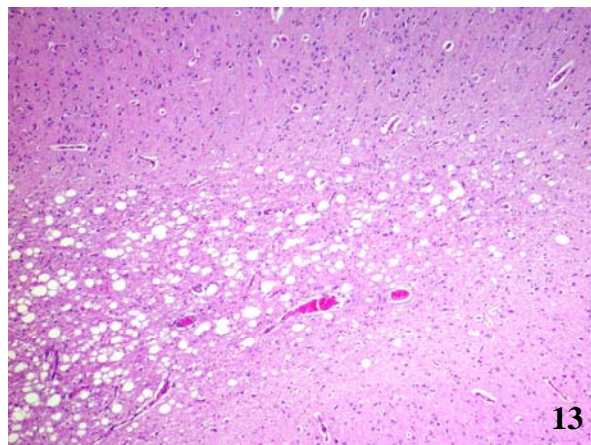


Figura 10 – Neuropatologia da cinomose canina. Encéfalo; cerebelo, substância branca medular. Gemistócitos multinucleados em meio a numerosas células *gitter*. Hematoxilina e eosina.

Figura 11 – Neuropatologia da cinomose canina. Encéfalo; cerebelo, quarto ventrículo, epêndima. Vários corpúsculos de inclusão intracitoplasmáticos de diversos tamanhos nas células epiteliais do epêndima. Algumas inclusões parecem estar soltas no centro de um vacúolo. Há um corpúsculo de inclusão intranuclear (seta). Hematoxilina e eosina.



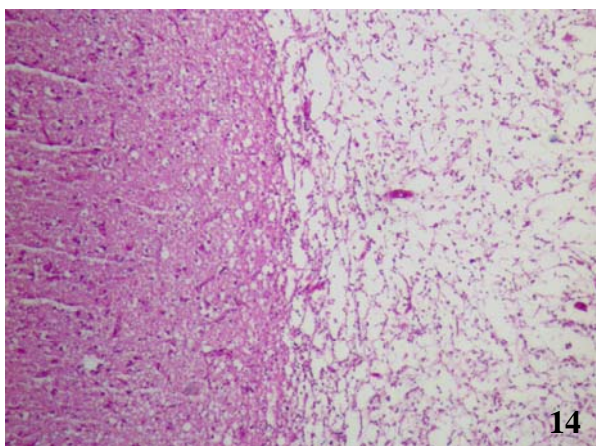
12



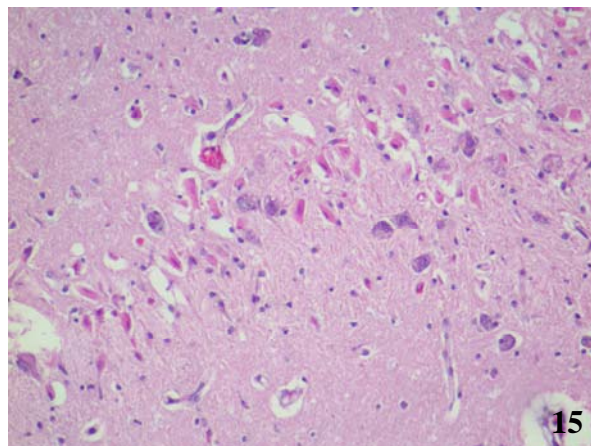
13

Figura 12 – Neuropatologia da cinomose canina. Encéfalo; cerebelo, folhas, substância cinzenta. Células de Purkinje com corpúsculos de inclusão intracitoplasmáticos eosinofílicos. Hematoxilina e eosina.

Figura 13 – Neuropatologia da cinomose canina. Encéfalo; lobo occipital, substância branca subcortical. Desmielinização moderada. Hematoxilina e eosina.



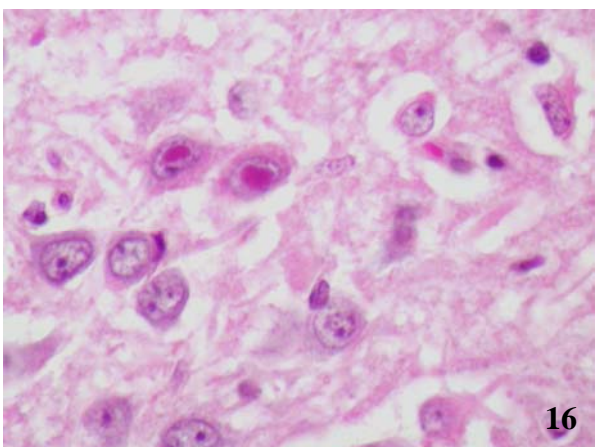
14



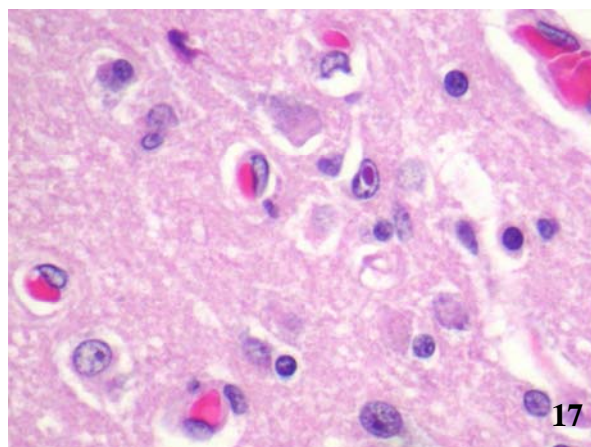
15

Figura 14 – Neuropatologia da cinomose canina. Encéfalo; lobo frontal, substância branca subcortical. O córtex mais ou menos íntegro está à esquerda da foto. À direita há malacia difusa acentuada com formação de cavidade cística na substância branca subcortical. Hematoxilina e eosina.

Figura 15 – Neuropatologia da cinomose canina. Encéfalo; hipocampo, camada piramidal. Necrose cortical laminar. Alguns neurônios com aparência histológica relativamente normal aparecem entre os neurônios vermelhos. Hematoxilina e eosina.



16



17

Figura 16 – Neuropatologia da cinomose canina. Encéfalo; hipocampo, substância cinzenta. Corpúsculos de inclusão intranucleares em neurônios piramidais. Hematoxilina e eosina.

Figura 17 – Neuropatologia da cinomose canina. Encéfalo; lobo frontal, substância cinzenta. Corpúsculo de inclusão intranuclear em um astrócito. Hematoxilina e eosina.

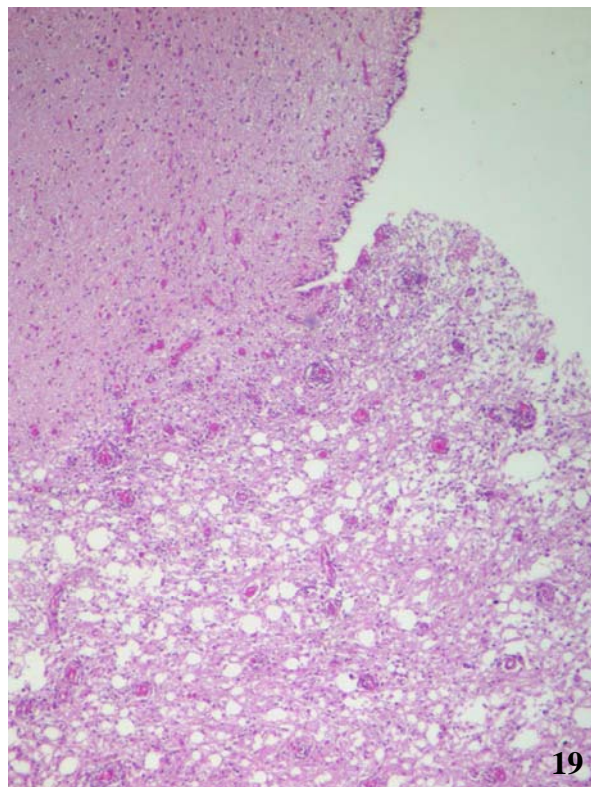
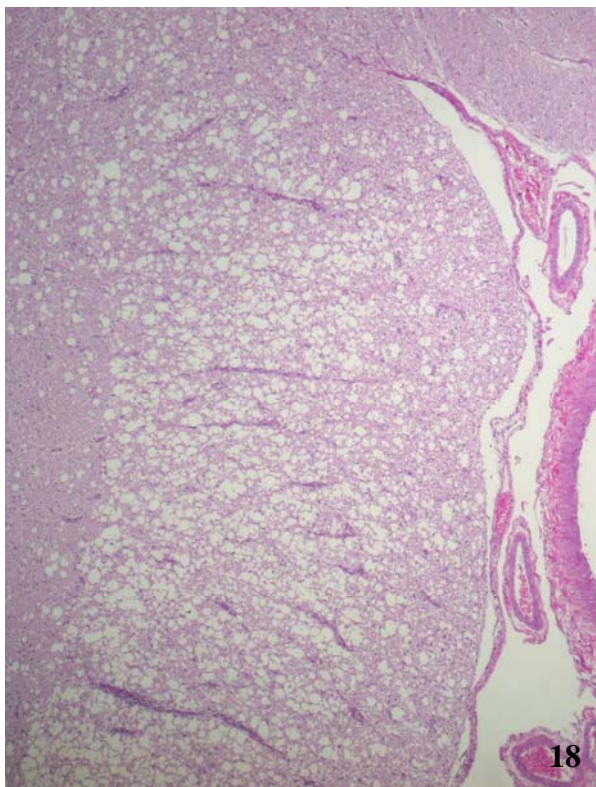


Figura 18 – Neuropatologia da cinomose canina. Encéfalo; diencéfalo, tálamo, trato óptico. Desmielinização acentuada com raros manguitos perivascularres linfoplasmocitários e vasos sangüíneos conspícuos. Hematoxilina e eosina.

Figura 19 – Neuropatologia da cinomose canina. Encéfalo; diencéfalo, quiasma óptico. Desmielinização acentuada com manguitos perivascularres linfoplasmocitários multifocais e astrogliose leve. Hematoxilina e eosina.

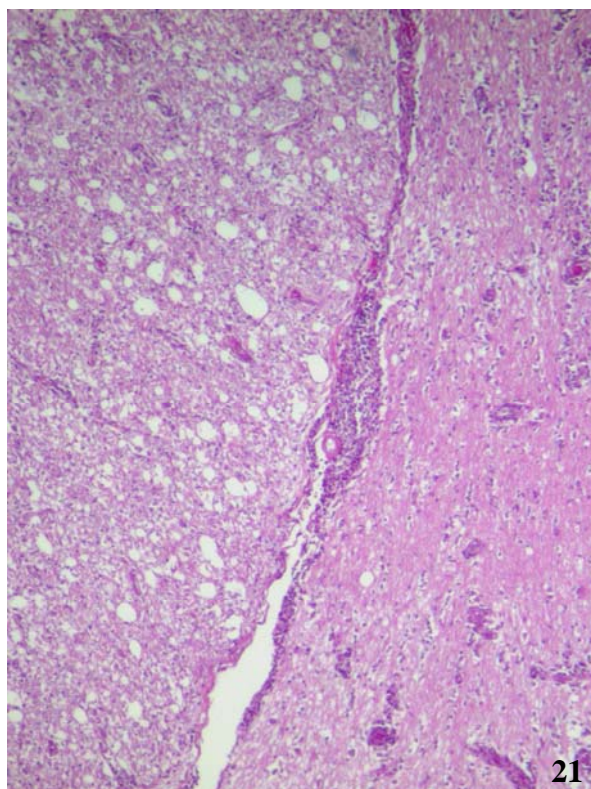
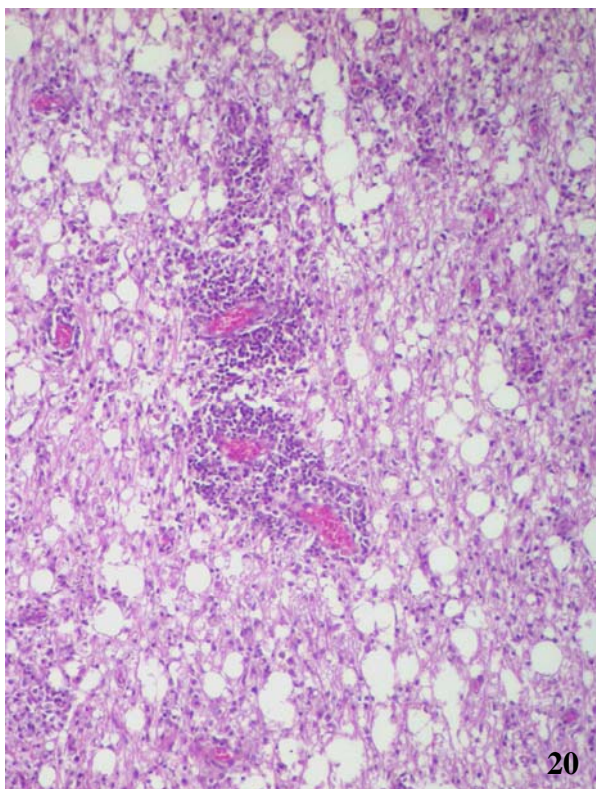


Figura 20 – Neuropatologia da cinomose canina. Encéfalo; diencéfalo, pedúnculo cerebral. Desmielinização, encefalite linfoplasmocitária e astrogliose acentuadas. Os manguitos perivascularres são formados por 2-10 camadas de células. Hematoxilina e eosina.

Figura 21 – Neuropatologia da cinomose canina. Encéfalo; diencéfalo, tálamo, trato óptico. Leptomeningite linfoplasmocitária focal com desmielinização. Hematoxilina e eosina.

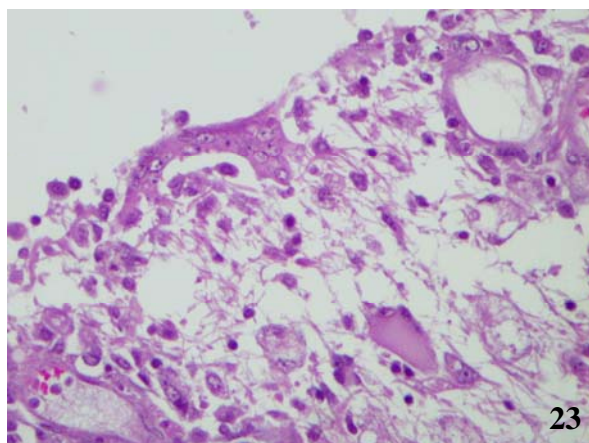
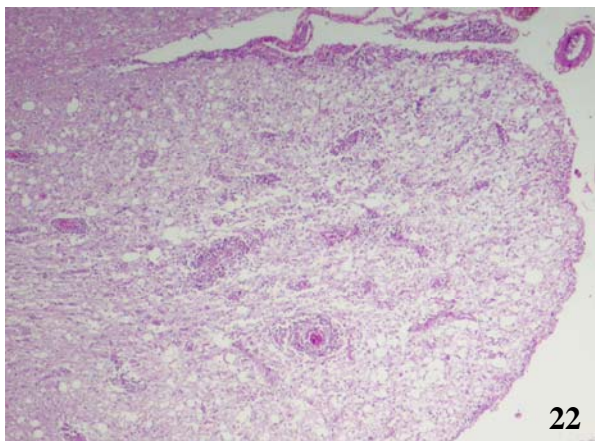


Figura 22 – Neuropatologia da cinomose canina. Encéfalo; porção rostral da ponte, pedúnculo cerebelar médio. Desmielinização com manguitos perivasculars linfoplasmocitários, astrogliose e leptomeningite linfoplasmocitária. Hematoxilina e eosina.

Figura 23 – Neuropatologia da cinomose canina. Encéfalo; ponte, assoalho do quarto ventrículo. Desmielinização acentuada com malacia e astrogliose subependimária. Há sincícios de células do epêndima contendo mais de 8 núcleos. Hematoxilina e eosina.

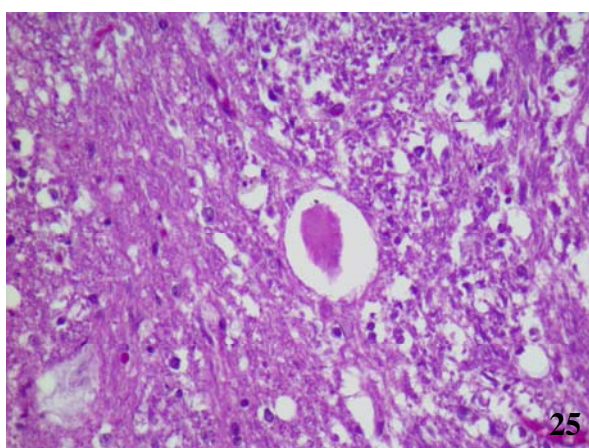
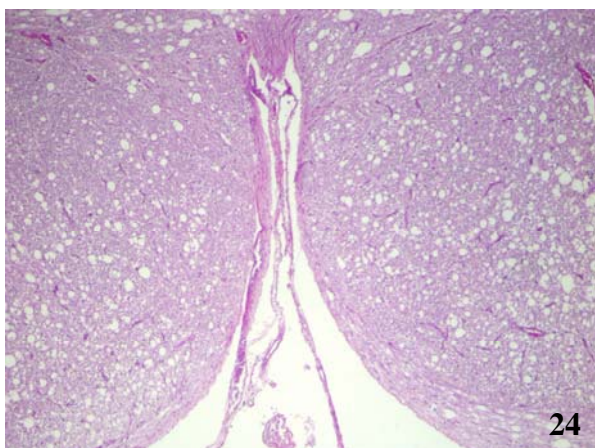


Figura 24 – Neuropatologia da cinomose canina. Encéfalo; ponte, pirâmides. Desmielinização moderada. Hematoxilina e eosina.

Figura 25 – Neuropatologia da cinomose canina. Encéfalo; ponte. Esferóide axonal. Hematoxilina e eosina.

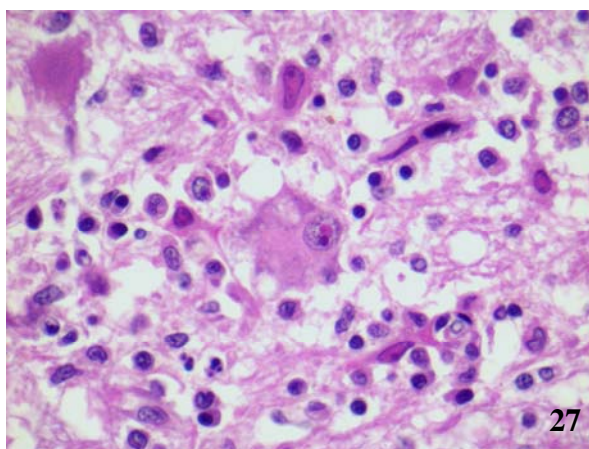
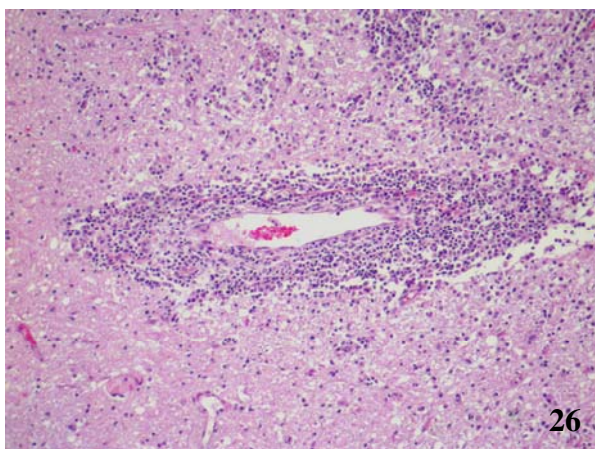


Figura 26 – Neuropatologia da cinomose canina. Encéfalo; ponte, pedúnculo cerebelar médio. Encefalite linfoplasmocitária acentuada com astrogliose moderada. Manguito perivascular formado por mais de 20 camadas de células. Hematoxilina e eosina.

Figura 27 – Neuropatologia da cinomose canina. Encéfalo; ponte, núcleo olivar. Neurônios degenerados e necróticos com corpúsculo de inclusão intranuclear. No neurônio do centro da foto há cromatólise central e vacuolização citoplasmática. Os neurônios vizinhos estão encolhidos e com citoplasma eosinofílico (neurônios vermelhos). Hematoxilina e eosina.

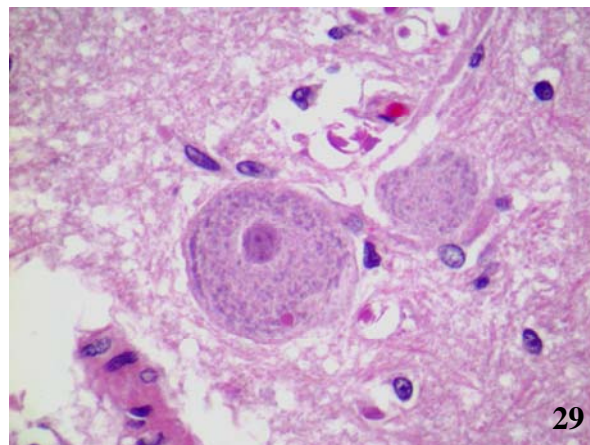
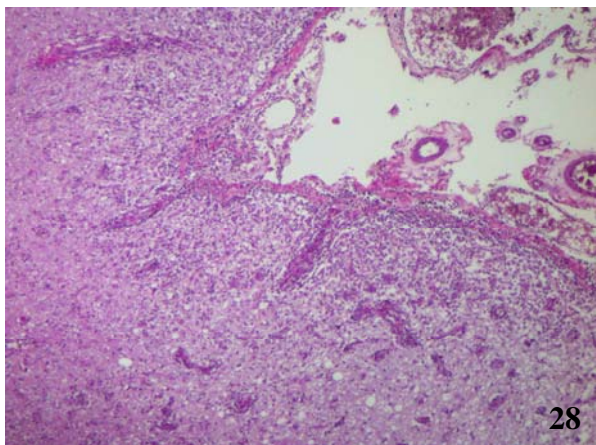


Figura 28 – Neuropatologia da cinomose canina. Encéfalo; mesencéfalo, teto. Meningoencefalite linfoplasmocitária moderada na união dos colículos rostrais; há manguitos perivascular e astrogliose. Hematoxilina e eosina.

Figura 29 – Neuropatologia da cinomose canina. Encéfalo; mesencéfalo, núcleo do nervo trigêmeo. Corpúsculo de inclusão intracitoplasmático em neurônio. Hematoxilina e eosina.

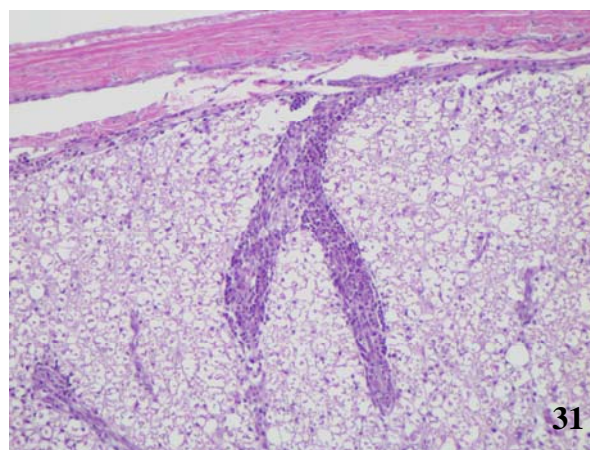
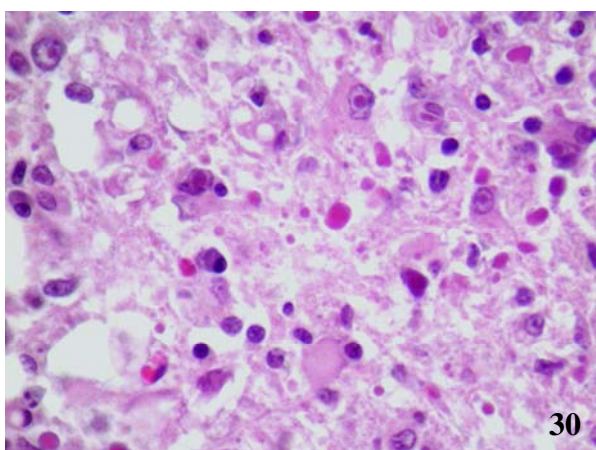


Figura 30 – Neuropatologia da cinomose canina. Encéfalo; mesencéfalo, núcleo do nervo oculomotor. Corpúsculos de inclusão intranucleares em neurônios degenerados. Muitas vezes não se pode definir qual o tipo celular que contém a inclusão que parecem estar soltas no neurópilo.

Figura 31 – Neuropatologia da cinomose canina. Medula espinhal; funículo dorsal. Leptomeningite e mielite linfoplasmocitária. Hematoxilina e eosina.

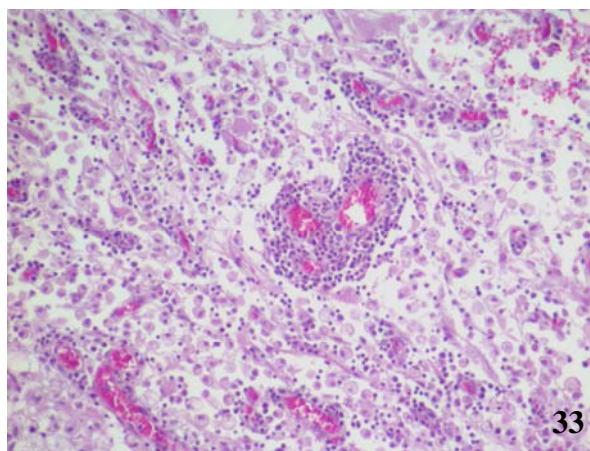
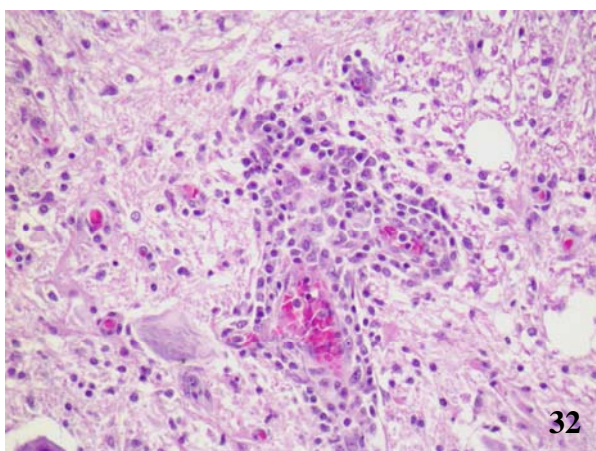


Figura 32 – Neuropatologia da cinomose canina. Medula espinhal; corno dorsal, limite da substância branca. Manguitos perivascular formados por 4-6 camadas de células linfoplasmocitárias. Hematoxilina e eosina.

Figura 33 – Neuropatologia da cinomose canina. Medula espinhal; funículo dorsal. Malacia e mielite linfoplasmocitária. Hematoxilina e eosina.

5 DISCUSSÃO

5.1 Estudo retrospectivo

Desde os primeiros relatos da infecção pelo vírus da cinomose por Jenner, na Inglaterra em 1809 (GOLDBERG; VOLGENAU, 1925; LAUDER et al., 1954; GILLESPIE, 1958), ela permanece uma das mais graves doenças contagiosas de cães (SWANGO, 1997). Nos locais em que a cinomose é endêmica, como no Brasil, é crescente o número de mortes de cães que sucumbem à doença (HEADLEY; GRAÇA, 2000; AMUDE et al., 2006a). Além disso, a doença tem sido considerada como re-emergente em países onde já esteve controlada (NORRIS et al., 2006).

Neste estudo, aproximadamente 12% dos cães necropsiados no LPV-UFSM morreram devido às complicações neurológicas causadas pelo vírus da cinomose. Desses, 51,4% eram filhotes, 46,2% eram adultos e 2,4% eram idosos. Considerando que a faixa etária do total de cães necropsiados foi de 37,8% filhotes, 43,2% adultos e 19,0% idosos, pode-se dizer que os filhotes foram apenas um pouco mais afetados do que os adultos, ao contrário do que é descrito na literatura (CHRISMAN, 1985; FENNER, 2004; GREENE; APPEL, 2006) que menciona que embora qualquer faixa etária possa ser acometida, os filhotes parecem ser mais suscetíveis (APPEL; SUMMERS, 1999; GREENE; APPEL, 2006). Deve-se levar em consideração a metodologia usada para definir a faixa etária utilizada neste estudo, em que cães acima de um ano já foram considerados como adultos. No entanto, os autores que mencionam a distribuição dos casos de cinomose por faixa etária não especificam os limites utilizados para classificar cada uma delas, o que torna difícil a comparação destes dados com os de outros estudos.

Os filhotes são considerados a faixa etária que menos desenvolve distúrbios neurológicos. Uma consequência disso é o fato de que alguns filhotes podem sobreviver à infecção inicial e posteriormente desenvolver imunidade parcial ao vírus, e assim, esses cães correm o risco de mais tarde, quando adultos, manifestarem a doença no SNC (FENNER, 2004). Entretanto, neste estudo, embora cães adultos e idosos tenham sido os que mais frequentemente manifestaram alterações clínicas ou histológicas que permitiram o diagnóstico da forma neurológica da doença,

ou seja, 94,5% e 93,8% respectivamente, filhotes apresentaram um quadro neurológico em 87,5% dos casos, isto é, em uma porcentagem também muito alta de casos.

A manifestação clínica da cinomose varia dependendo da virulência da cepa, da idade e do perfil imunológico do cão (AMUDE et al., 2006; GREENE; APPEL, 2006). Mais de 50% das infecções pelo vírus da cinomose são subclínicas ou com sinais clínicos moderados, como apatia, diminuição do apetite, febre, desidratação, secreção oculonasal serosa a mucopurulenta, tosse, estertores pulmonares, vômito e diarreia que podem ser as primeiras alterações observadas nos cães infectados (APPEL; SUMMERS, 1999; GREENE; APPEL, 2006).

Diversos sinais neurológicos são associados à infecção pelo vírus da cinomose e sua manifestação varia de acordo com a área do SNC afetada (GREENE; APPEL, 2006). Em muitos casos o vírus atinge o SNC e, num primeiro momento, pode não causar sinais neurológicos (MORO et al., 2004). A doença clínica difere de acordo com a idade e a imunocompetência do cão (FENNER, 2004) e os sinais podem ser agudos ou crônicos, e são invariavelmente progressivos (CHRISMAN, 1985; GREENE; APPEL, 2006). Os cães infectados podem sofrer lesão direta no SNC induzida pelo vírus ou lesão indireta e tardia devido à imunidade desenvolvida (SWANGO, 1997; FENNER, 2004).

Mioclonia foi o sinal neurológico mais prevalente nos cães deste estudo, relatada em 38,4% dos cães afetados. A mioclonia por cinomose foi identificada e descrita em 1862, quando foi denominada coréia e síndrome do espasmo flexor (LORENZ; KORNEGAY, 2006) e é caracterizada por contrações musculares involuntárias repetitivas e rítmicas que podem estar presentes sem qualquer outra manifestação clínica. Frequentemente, a mioclonia é restrita ao grupo muscular flexor de um membro, mas também pode ocorrer em combinações de grupos musculares em mais de um membro, nos músculos faciais ou nos músculos da mastigação (FENNER, 2004; CHRISMAN et al., 2005; LORENZ; KORNEGAY, 2006). A fisiopatogenia da mioclonia na cinomose não está completamente esclarecida (AMUDE et al., 2006). Estudos experimentais demonstraram que a anormalidade ocorre na medula espinhal ou no tronco encefálico dentro de circuitos neurais intrínsecos (LORENZ; KORNEGAY, 2006), e uma lesão nos núcleos basais pode funcionar como um marca-passo na medula espinhal ou no tronco encefálico e iniciar a mioclonia (SUMMERS et al., 1995; AMUDE et al., 2006). Outras entidades clinicopatológicas descritas em cães podem cursar com mioclonia, todas raras e algumas restritas a determinadas raças (FENNER, 2004; AMUDE et al., 2006; LORENZ; KORNEGAY, 2006), no

entanto, a cinomose sempre deve ser considerada a primeira opção no estabelecimento dos diagnósticos diferenciais frente a um cão com mioclonia.

As lesões associadas ao vírus da cinomose no SNC são divididas em três síndromes clínicas relacionadas diretamente com a faixa etária: encefalomielite dos cães jovens, encefalomielite multifocal dos cães adultos e encefalite dos cães idosos. A encefalomielite dos cães jovens é a forma mais comum da infecção e constitui-se em doença neurológica aguda geralmente precedida por ou concomitante com manifestação clínica sistêmica (GRAÇA; FIGHERA, 2003; AMUDE et al., 2006). Nessa fase da doença, alterações inflamatórias são mínimas e isso provavelmente deve-se à imunossupressão causada pelo vírus (KOUTINAS et al., 2002; GREENE; APPEL, 2006). A principal lesão observada é a desmielinização, que pode ocorrer por dano direto ou indireto do vírus aos oligodendrócitos, injúria dirigida aos astrócitos ou ainda reações imunes associadas à persistência do vírus que contribuem para lesão adicional da mielina (MORO et al., 2004; GREENE; APPEL, 2006). Na realidade, o mecanismo da desmielinização na cinomose ainda não foi completamente elucidado e estudos recentes mostram que a apoptose de astrócitos e neurônios pode participar desse processo (MORO et al., 2004). À semelhança do que é descrito por outros autores, desmielinização ocorreu em 88,4% dos casos que afetaram os filhotes. Entretanto, inflamação do encéfalo, vista como manguitos perivascularares, ocorreu em 51,6% dos casos, uma frequência no que se refere à inflamação não muito diferente da observada em cães adultos (58,7%).

A encefalomielite multifocal dos cães adultos e a encefalite dos cães idosos são síndromes clínicas de baixa incidência e os sinais sistêmicos na maioria das vezes estão ausentes (AMUDE et al., 2006). Na encefalomielite multifocal dos cães adultos ocorre inflamação associada à desmielinização secundária à persistência do vírus (FENNER, 2004; GREENE; APPEL, 2006). Necrose laminar cortical e malacia da substância branca podem ser observadas nessa forma da doença (LISIAK; VANDEVELDE, 1979; GRAÇA; FIGHERA, 2003). Os achados histopatológicos descritos aqui sustentam essas afirmações, já que 51,2% dos casos de cinomose em cães adultos cursaram com uma associação de lesões inflamatórias e desmielinização. Entretanto, necrose laminar cortical foi mais freqüente em filhotes do que em adultos (3,5% *versus* 1,7%) e malacia da substância branca teve ocorrência muito semelhante em filhotes e adultos (20,1% *versus* 23,8%). A encefalite dos cães idosos parece ser uma variante da infecção crônica pelo vírus da cinomose, relacionada com tentativas do organismo em eliminar o vírus do

SNC (FENNER, 2004; GREENE; APPEL, 2006) e ocorre em cães infectados subclínicamente na ausência de fontes externas de reinfecção (AXTHELM; KRAKOWKA 1998).

Outro fator que influencia no tipo de lesão no SNC é a cepa viral. Algumas cepas apresentam tropismo pelos neurônios e causam necrose laminar cortical, outras têm tropismo pelos astrócitos e oligodendrócitos e causam desmielinização e outras causam infecções crônicas persistentes no SNC (KOUTINAS et al., 2002; FENNER, 2004).

Esses achados demonstram que a diferença entre o tipo de lesão desenvolvida por filhotes e adultos pode ser tênue, e que embora possa haver maior frequência de desmielinização em filhotes deve-se levar em consideração que filhotes também desenvolvem lesões mais crônicas, assim como cães adultos podem desenvolver lesões mais agudas.

Além das infecções bacterianas secundárias comumente observadas em cães com cinomose, outras co-infecções causadas pela imunossupressão pelo vírus da cinomose são descritas na literatura, entre elas estão a toxoplasmose (SEIBOLD; HOERLEIN, 1955; KOUTINAS et al., 2002; MORETTI et al., 2002), a criptosporidiose (FUKUSHIMA; HELMAN 1984; TURNWALD et al., 1988), a infecção pelo adenovírus canino tipo II (STOOKEY et al., 1972) e pelo parvovírus canino (HEADLEY; SAITO, 2003) e também infecções por micoplasmas e coccidiose (SWANGO, 1997). Afora as infecções causadas por bactérias, a co-infecção mais frequentemente observada nos 620 casos aqui descritos foi a toxoplasmose, entretanto dos cinco casos em que ocorreu, em apenas um havia lesões associadas a essa doença no encéfalo.

5.2 Estudo prospectivo

Dentre os 70 cães deste estudo, a maioria era de fêmeas, em uma proporção de 1,4 fêmeas para cada macho. Durante o período em que o estudo foi realizado, a prevalência de fêmeas na população geral de cães necropsiados no LPV-UFSM foi discretamente superior em relação à de machos, assim, o maior número de casos de cinomose em fêmeas pode ser atribuído à maior prevalência de fêmeas na população de cães que originou este estudo. Entretanto, não há indícios científicos de que exista qualquer relação entre a infecção pelo VCC e o sexo dos cães

(CHRISMAN, 1985; TIPOLD et al., 1992; THOMAS et al., 1993), assim, a maior prevalência de fêmeas entre os 70 cães deste estudo é apenas uma casualidade. O mesmo pode ser aplicado à prevalência quanto à raça, em que nenhuma raça em especial apresenta maior predisposição à infecção (CHRISMAN, 1985; TIPOLD et al., 1992; THOMAS et al., 1993). Alguns autores apontam uma maior prevalência de cinomose em cães sem raça definida (PATRONEK et al., 1995; HEADLEY; GRAÇA, 2000) e atribuem à menor atenção recebida pelos seus donos, que permitem que os cães tenham o hábito de andar livremente pelas ruas e assim entrar em contato com cães infectados (PATRONEK et al., 1995).

Com relação à idade, nos 70 cães deste estudo a idade variou entre dois meses e 13 anos, e em quase metade (33 [47,1%]) dos casos os cães tinham até um ano de idade; em 24 (72,7%) desses casos os cães tinham até seis meses de idade. Trinta (42,9%) casos ocorreram em cães que tinham entre um e seis anos de idade, e, apenas sete (10,0%) casos ocorreram em cães com sete anos de idade ou mais. Isso demonstra que filhotes (cães até um ano de idade) e adultos (cães com idade entre um e seis anos) são as faixas etárias mais acometidas, e embora a doença tenha sido mais prevalente em filhotes, esses foram apenas um pouco mais afetados do que os adultos. A maior prevalência da cinomose em filhotes também foi observada em outros estudos (HEADLEY; GRAÇA, 2000; KOUTINAS et al., 2002; SILVA et al., 2007).

Os nossos resultados quanto à idade dos cães são semelhantes aos de um estudo norte-americano que compilou dados de mais de 100 casos de cinomose com manifestação neurológica, observando que pouco mais da metade dos casos ocorreram em cães com até um ano de idade, aproximadamente um terço desses cães tinham menos de quatro meses de idade (TIPOLD et al., 1992) e que boa parte dos casos ocorreu em cães adultos (TIPOLD et al., 1992).

Um dos fatores que contribuem para a maior prevalência de cinomose em filhotes está relacionado com a imaturidade do sistema imunológico que favorece uma maior susceptibilidade à infecção pelo VCC (KRAKOWKA; KOSTNER, 1976). Outros fatores incluem a ausência de vacinação, a exposição de filhotes não vacinados ao vírus após a perda da imunidade materna e a concentração insuficiente de anticorpos maternos transmitida aos filhotes (GREENE; APPEL, 2006).

É possível que a alta prevalência de cinomose em cães adultos deste estudo, seja devida à falta de revacinação periódica para cinomose, um procedimento que ainda é pouco frequente

entre alguns donos de cães, embora a vacinação seja a única medida eficaz para diminuir o número de casos (CHAPPUIS, 1995).

A evolução dos sinais clínicos nos 70 cães variou entre um e 60 dias. Em quase metade dos casos (47,8%) a evolução clínica esteve entre sete e 15 dias e em 26,1% dos casos foi inferior a cinco dias. Como aproximadamente 65,0% dos cães foram submetidos à eutanásia devido ao agravamento do quadro clínico e prognóstico desfavorável, é muito provável que a evolução clínica de muitos casos tenha sido abreviada. Mesmo assim, alguns casos (26,1%) tiveram curso prolongado, entre 20 e 60 dias. Evoluções crônicas como essas já haviam sido observadas em casos de cinomose canina relatados por alguns autores (TIPOLD et al., 1992).

Alterações macroscópicas no sistema nervoso central (SNC) causadas pela infecção pelo vírus da cinomose canina (VCC) são mencionadas em poucas ocasiões (PERDRAU; PUGH, 1930; KING, 1939; MacINTYRE et al., 1948; TREVAN, 1952; McGRATH, 1960; FISCHER, 1965; SUMMERS et al., 1995; GREENE; APPEL, 2006), e em nenhuma dessas ocasiões, os autores indicaram a prevalência dessas alterações. Contudo, alguns autores comentam que na cinomose, as lesões macroscópicas na substância branca ocorrem com intensidade suficiente para permitir a visualização dessas lesões ao ser realizado um exame macroscópico cuidadoso (SUMMERS et al., 1995).

Neste estudo ocorreram lesões macroscópicas em um em cada dez dos 70 cães com cinomose examinados, uma prevalência (10%) considerada baixa em comparação à fornecida por outros autores (SUMMERS et al., 1995). Nos sete casos em que havia alteração macroscópica no SNC, cinco eram no encéfalo e dois na medula espinhal. Em quatro casos havia dilatação moderada dos ventrículos laterais e em um havia leucoencefalomalacia caracterizada por amolecimento e depressão da substância branca telencefálica sucortical dos lobos frontal e occipital. As alterações macroscópicas na medula espinhal também correspondiam à malacia, envolvendo as substâncias branca e cinzenta, que resultou em perda da definição do “H” medular.

Nos casos em que a malacia foi observada macroscopicamente, em apenas dois havia menção sobre a evolução clínica nos protocolos de necropsia, e essa era de sete dias em um caso e de dois meses no outro. Embora se saiba que em casos com malacia o amolecimento do tecido necrosado com demarcação do tecido adjacente normal se torna visível macroscopicamente em lesões com quatro a seis dias de evolução (INNES; SAUNDERS, 1962), esse amolecimento não foi observado nos dois casos em que houve perda da definição da arquitetura normal da medula

espinhal neste estudo. Isso pode ser atribuído ao fato de que mesmo que a evolução clínica neurológica seja de aproximadamente sete dias, o período de desenvolvimento da malacia provavelmente foi mais curto, visto que em lesões mais recentes (em torno de 12-14 horas) o amolecimento não é tão perceptível comparado às lesões com duração maior, como observado por alguns autores (INNES; SAUNDERS, 1962). O evidente amolecimento e depressão da substância branca do encéfalo num dos casos é condizente com a evolução longa da doença, semelhante ao que é descrito por alguns autores, que mencionam a perda de tecido nervoso cremoso e friável resultando em depressão da superfície com subsequente formação de cavidades císticas; essa depressão torna-se visível após duas semanas do início da destruição tecidual, e a formação completa das cavidades císticas pode ocorrer entre dois e quatro meses após o início do processo de malacia (INNES; SAUNDERS, 1962).

Como comentado anteriormente, alguns autores sustentam que as lesões macroscópicas na substância branca do SNC em casos de cinomose são relativamente freqüentes (SUMMERS et al., 1995). No entanto, neste estudo, dentre os 22 casos em que foi constatada malacia no exame histopatológico, em 12 (54,5%) desses casos a intensidade da malacia foi considerada acentuada, e em apenas três (25,0%) desses casos essa lesão era visível macroscopicamente. Uma razão para isso pode ser o fato de que em todos os casos estudados aqui, o exame macroscópico da superfície de corte transversal do SNC foi realizada após a fixação do tecido em formol por um período superior a quatro dias, que resulta em leve alteração da cor do tecido nervoso, podendo dificultar a visualização de eventuais lesões macroscópicas. Outro fator que pode ter contribuído para a dificuldade na visualização macroscópica de lesões graves que só foram confirmadas histologicamente neste estudo é que na encefalomielite causada pelo VCC não há hemorragia (INNES; SAUNDERS, 1962); lesões hemorrágicas, associadas a outros tipos de encefalite, são mais facilmente visualizadas ao exame macroscópico.

Pesquisas sobre a cinomose, abrangendo aspectos como etiologia, epidemiologia, patogenia, patologia, imunologia e técnicas de diagnóstico são realizadas há mais de dois séculos. No entanto, estudos neuro-histopatológicos completos da cinomose são poucos e foram realizados principalmente entre as décadas de 1940 e 1950 (PERDRAU; PUGH, 1930; HURST et al., 1943; MacINTYRE et al., 1948; INNES, 1949; KOPROWSKI et al., 1950; TREVAN, 1952; RIBELIN, 1953; LAUDER et al., 1954; GILLESPIE; RICKARD, 1956; McGRATH, 1960; KOUTINAS et al., 2002; GEBARA et al., 2004; AMUDE et al., 2006b); alguns

neuropatologistas compilaram os resultados de alguns desses estudos e os publicaram como parte de capítulos de livros (McGRATH, 1960; INNES; SAUNDERS, 1962; CHRISMAN, 1985; SUMMERS et al., 1995, MAXIE; YOUSSEF, 2007). Mesmo assim, alguns desses estudos neuro-histopatológicos sobre a cinomose apresentam limitações, como a ausência do exame da medula espinhal (GILLESPIE; RICKARD, 1956; GEBARA et al., 2004), pequeno número de amostras examinadas, geralmente incluindo apenas o cerebelo, ou o cerebelo mais o córtex telencefálico (KOPROWSKI et al., 1950; GILLESPIE; RICKARD, 1956; GEBARA et al., 2004) e a falta de especificação das regiões anatômicas do SNC estudadas (MacINTYRE et al., 1948). Outro fator limitante nesses estudos foi o número de cães utilizados, que variou entre quatro (HURST et al., 1943) e 50 (LAUDER et al., 1954), mas que em grande parte, não excedeu 20 cães (KOPROWSKI et al., 1950; GILLESPIE; RICKARD, 1956; KOUTINAS et al., 2002; AMUDE et al., 2006b).

Como pôde ser observado na Tabela 1, independentemente do tipo de lesão, o encéfalo foi afetado aproximadamente 1,4 vezes mais em relação à medula espinhal (91,4% *versus* 66,7%), demonstrando que embora a infecção pelo VCC seja considerada multifocal em todo o SNC, a maior parte das lesões ocorre no encéfalo, e isso pode ser atribuído à penetração do vírus através do líquido cefalorraquidiano com subsequente lesão nas áreas próximas ao quarto ventrículo. Esse modo de neuroinvasão do VCC é sustentado por muitos pesquisadores (HIGGINS et al., 1982b; VANDEVELDE et al., 1985; VANDEVELDE; ZURBRIGGEN, 1995; VANDEVELDE; ZURBRIGGEN, 2005; BEINEKE et al., 2009). Neste estudo, outro fator que aponta para a maior susceptibilidade do encéfalo às lesões da cinomose é que, mesmo que o número de encéfalos e medulas espinhais fosse igual, e que as 16 medulas espinhais que não foram incluídas também apresentassem lesão, o encéfalo ainda seria o principal alvo, pois a prevalência de lesão na medula espinhal seria de 74,3%, comparada aos 90,0% de casos em que o encéfalo foi afetado.

Nos 70 cães deste estudo, todas as regiões anatômicas examinadas (cerebelo, ponte, mesencéfalo, diencéfalo, hipocampo, lobos occipital, temporal, parietal, piriforme e frontal e medula espinhal) apresentaram alguma lesão, ou seja, nenhuma região anatômica do encéfalo ou medula espinhal está isenta de apresentar lesão após a infecção pelo VCC, confirmando o caráter multifocal da cinomose, que foi evidenciado desde os primeiros estudos histopatológicos da doença (PERDRAU; PUGH, 1930; HURST et al., 1943; MacINTYRE et al., 1948; INNES,

1949; KOPROWSKI et al., 1950; TREVAN, 1952; RIBELIN, 1953; LAUDER et al., 1954; GILLESPIE; RICKARD, 1956).

Considerando as lesões histológicas do SNC de um modo geral, a prevalência do comprometimento de cada região anatômica nos 70 casos deste estudo, em ordem decrescente de ocorrência foi: cerebelo (91,4%), diencéfalo (78,6%), lobo frontal (75,7%), ponte (72,9%), mesencéfalo (70,0%), medula espinhal C1-C5 (59,3%), lobo occipital (57,1%), lobo parietal (50,0%), medula espinhal L4-S3 (48,1%), medula espinhal T3-L3 (44,4%), lobo temporal (44,3%), hipocampo (38,6%), medula espinhal C6-T2 (37,0%) e lobo piriforme (21,4%). O conhecimento da frequência com que as lesões de cinomose afetam as diferentes regiões do SNC é importante nos casos em que o patologista não dispõe de informações do exame clínico-neurológico. Assim, sabendo-se que as lesões ocorrem no cerebelo, diencéfalo, lobo frontal, ponte e mesencéfalo em 70,0% a 90,0% dos casos, essas estruturas podem ser consideradas as regiões de escolha para o exame histopatológico em situações em que o histórico clínico é incompleto ou inexistente. No entanto, essa é uma informação válida somente em situações de diagnóstico em que o patologista literalmente não dispõe de tempo ou tem recursos financeiros limitados para todo o exame de seções de SNC, não sendo aconselhável que os patologistas transformem num hábito examinar somente uma ou outra dessas áreas.

Neste estudo, como as lesões estavam localizadas preferencialmente no cerebelo, diencéfalo, lobo frontal, ponte e mesencéfalo, era de se esperar que os sinais neurológicos mais frequentes correspondessem aos déficits nessas regiões, tais como tremores de intenção, inclinação da cabeça, nistagmo, perda de resposta à ameaça, dismetria, ataxia, quedas, rolamento, andar em círculos, estrabismo, andar compulsivo, pressão da cabeça contra objeto fixo, demência, convulsão, depressão, estupor e coma, entre outros. No entanto, os sinais mais prevalentes nos 70 casos foram mioclonia, convulsão e ataxia. Uma explicação para isso é que ao encontrar mioclonia no exame clínico, o veterinário faça o diagnóstico, na maioria das vezes certo, de cinomose, sem um exame neurológico mais completo que permitiria agregar outros sinais neurológicos ao quadro clínico. A associação automática entre mioclonia e cinomose, já que a maioria dos clínicos sabe que as mioclonias podem ser consideradas patognomônicas para a infecção pelo VCC, permite um diagnóstico rápido e com altíssimo índice de acerto, sem a necessidade da realização de um exame neurológico completo. Convulsões e ataxia também são outros sinais bastante notáveis, e se estiverem acompanhados por mioclonias, o exame

neuroológico também é indispensável; essa, portanto, pode ter sido a causa da falta de descrição de outros sinais clínicos neste estudo. A observação desses três sinais neurológicos (mioclonias, convulsões e ataxia) em conjunto ou a observação de mioclonias isoladamente foi a base para o diagnóstico clínico em, pelo menos, 40,0% dos casos neste estudo; dados semelhantes podem ser encontrados em outros estudos (TIPOLD et al., 1992; SILVA et al., 2007).

Com relação ao tipo de lesão que ocorreu no SNC, desmielinização foi a mais freqüente comparada às outras lesões, sendo observada em quase 90,0% dos casos. Dentre os 70 cães do estudo, em torno de 80,0% dos casos a desmielinização era acompanhada por inflamação, indicando que na grande maioria das vezes houve progressão da doença para estágios mais crônicos, e que esses cães foram capazes de responder parcialmente à infecção por um determinado período. Nesses casos, a inflamação ocorreu principalmente no parênquima, e leptomeningite foi menos freqüentemente observada, embora alguns autores afirmem que meningite é uma lesão constante na cinomose (RIBELIN, 1953; INNES; SAUNDERS, 1962).

Em um estudo retrospectivo sobre a prevalência das lesões histológicas encefálicas, desmielinização ocorreu em 89,4% dos casos (SILVA et al., 2007), uma prevalência praticamente idêntica à observada neste estudo. A comparação entre esses dados indica que a desmielinização é uma lesão bastante constante, o que pode ser atribuído ao fato de o cerebelo, local onde a desmielinização ocorre mais freqüentemente, ter sido a principal região anatômica examinada nos casos do estudo retrospectivo (SILVA et al., 2007). A menor prevalência da inflamação nesse estudo retrospectivo (56,0%), possivelmente foi devida à menor quantidade de regiões anatômicas examinadas, que na grande maioria das vezes incluía apenas o cerebelo e o lobo frontal. Em outro estudo, a desmielinização ocorreu em todos os casos e inflamação ocorreu em 88,0% dos casos (KOUTINAS et al., 2002), uma prevalência bem maior comparada à deste estudo.

A inflamação é um aspecto histopatológico classificatório da evolução da doença. Casos de cinomose com inflamação caracterizada por infiltrado mononuclear perivascular e leptomeníngeo é suficiente para classificar a doença como subaguda ou crônica. Na doença subaguda a desmielinização é mais intensa do que na fase aguda e é acompanhada por inflamação leve, mas não ocorre malacia. Nos casos crônicos a desmielinização e a inflamação aumentam em intensidade e freqüentemente há malacia. O conceito de que cães jovens apresentam lesões predominantemente agudas, sem inflamação (SUMMERS et al., 1995; FENNER, 2004), não

pôde ser confirmado no presente estudo, pois a maioria dos filhotes (<1 ano) por nós examinados apresentou mais freqüentemente lesão subaguda (48,5%) ou crônica (30,3%); lesões agudas nessa faixa etária só ocorreram em 21,2% do casos. Conclui-se daí que é impreciso inferir as lesões da cinomose com base apenas na idade dos cães. Ainda, se compararmos os casos com lesões morfológicas consideradas agudas entre filhotes e cães mais velhos (7 anos ou mais) deste estudo, a prevalência de lesão aguda nos cães com mais idade foi maior (28,6%) do que nos filhotes (21,2%), demonstrando que, pelo menos no que se refere à evolução da doença em filhotes, não há qualquer relação entre a idade e o desenvolvimento temporal da lesão. Também com relação às síndromes clínicas, dentre os 70 casos deste estudo, encefalite pós-vacinal, encefalite dos cães velhos, encefalite crônica recidivante dos cães adultos e polioencefalite do corpúsculo de inclusão não foram identificadas, ou seja, todos os casos deste estudo corresponderam à forma clássica da encefalomielite da cinomose.

Considerando a distribuição da desmielinização, houve variação entre o comprometimento das regiões anatômicas afetadas, como pôde ser observado na Tabela 2, que foi muito mais freqüente no encéfalo do que na medula espinhal, ocorrendo principalmente no cerebelo (88,6%), ponte (65,7%) e diencéfalo (61,4%), semelhante ao observado em outros estudos (INNES; SAUNDERS, 1962; VANDEVELDE et al., 1981; VANDEVELDE et al., 1982ab; GREENE; APPEL, 2006). As cinco áreas mais afetadas pela desmielinização, em ordem decrescente de ocorrência, foram: teto do quarto ventrículo, folhas cerebelares, substância medular do cerebelo, segmento C1-C5 da medula espinhal e tegmento mesencefálico. Assim, essas localizações anatômicas corroboram a afirmação anterior de que o maior número de lesões desmielinizantes ocorre no cerebelo, já que três entre cinco das áreas mais predispostas à desmielinização estão localizadas no cerebelo.

Dentre os 70 casos deste estudo, astrogliose (proliferação e hipertrofia de astrócitos) foi uma lesão constante, observada em mais de 80,0% dos casos, muitas vezes com gemistócitos e formação de sincícios, localizados predominantemente na substância branca. Além de sincícios de astrócitos, numa freqüência menor também foram observados sincícios de células do epêndima; sincícios de células meningoteliais e, raramente, sincícios de células *gitter*. A capacidade de induzir sincícios celulares é uma característica dos paramixovírus (SUMMERS; APPEL, 1984) e a observação de sincícios pode servir como auxílio para o diagnóstico de cinomose em situações em que os corpúsculos de inclusão não são prontamente identificados.

Além da cinomose, apenas a infecção pelo vírus da parainfluenza canina tipo 1, também pertence à família Paramyxoviridae e induz sincícios celulares, mas não isso não seria causa para confusão no diagnóstico, pois casos de encefalite pelo vírus da parainfluenza são extremamente raros em cães (ARNS et al., 2007),

Casos de cinomose com NCL são raramente relatados (LISIAK; VANDEVELDE, 1979; BRAUND et al., 1981; FINNIE; HOOPER, 1984; SILVA et al., 2007), no entanto, NCL ocorreu em 17,1% dos casos de cinomose nos cães deste estudo, uma prevalência seis vezes maior comparada a de um estudo retrospectivo com mais de 600 cães que morreram de encefalite por cinomose entre 1965 e 2006 (SILVA et al., 2007). Assim, a prevalência relativamente alta de NCL neste estudo possivelmente pode ser atribuída a dois fatores: o primeiro é que a NCL verdadeiramente ocorra com uma frequência um pouco maior do que é descrita na maior parte dos estudos, mas o hábito incomum de examinar o hipocampo (onde a NCL foi mais frequente neste estudo) pode diminuir as chances de observar a lesão em um maior número de casos; o segundo fator é que esse tipo de lesão tenha surgido com mais intensidade nos últimos anos devido à circulação de cepas neurotrópicas mais virulentas e que produzem mais lesão na substância cinzenta.

Nos casos de NCL observados nesse estudo, alterações vasculares proliferativas foram bastante frequentes na substância cinzenta telencefálica. No entanto, não foi possível determinar se além de hipertrofia havia também hiperplasia endotelial, embora muitas vezes a impressão fosse de verdadeira neovascularização, como alguns pesquisadores (INNES; SAUNDERS, 1962; FISCHER, 1965) sugerem que ocorra nesses casos. Afora os casos com NCL, em que a necrose não-laminar de neurônios corticais e de núcleos também foi observada com alguma frequência, necrose e degeneração neuronal não foi uma lesão comum nos outros casos deste estudo, mesmo naqueles em que havia corpúsculos de inclusão em neurônios do córtex; nesses casos os neurônios tinham aparência normal à microscopia de luz, embora ocorram várias alterações ultra-estruturais detectáveis apenas pela microscopia eletrônica, como descrito por alguns autores (SUMMERS et al., 1995).

Degeneração e necrose de neurônios do cerebelo raramente foram observadas neste estudo e supõe-se que a baixa prevalência de degeneração e necrose de neurônios da camada granular do cerebelo e de células de Purkinje também ocorra em outros estudos, pois apenas em ocasiões isoladas lesões nesses neurônios foram descritas (FISCHER, 1965). Alguns autores

afirmam que cães jovens ou com deficiência no sistema imunológico freqüentemente desenvolvem necrose neuronal na cinomose (GEBARA, et al., 2004), entretanto, como já mencionado, essa não foi uma lesão freqüente neste estudo, exceto naqueles com NCL em que a maioria dos cães era filhote ou adulto jovem.

Corpúsculos de inclusão foram observados em astrócitos (geralmente hipertróficos) na maioria dos casos (82,9%), preferencialmente no núcleo (96,6%). Esses dados são semelhantes aos de outros autores (SUMMERS; APPEL, 1994; GREENE; APPEL, 2006; SILVA et al., 2007). Corpúsculos de inclusão também foram freqüentes em neurônios, onde foram observados em mais de 40,0% dos casos, diferentemente do observado em outro estudo (SILVA et al., 2007), em que a prevalência de corpúsculos de inclusão em neurônios foi inferior a 4,0%. Isso pode ser explicado pela alta prevalência de corpúsculos de inclusão em astrócitos, que na maioria das vezes é prontamente identificada, fornecendo dados suficientes para fechar o diagnóstico, tornando a procura por corpúsculos de inclusão em neurônios desnecessária.

6 CONCLUSÕES

A encefalomielite induzida pelo vírus da cinomose canina é mais prevalente em filhotes e adultos, e não há predisposição por raça ou sexo.

Lesões macroscópicas no sistema nervoso central ocorrem com baixa frequência.

O encéfalo é mais acometido que a medula espinhal. Independentemente do tipo de lesão, as cinco regiões anatômicas mais afetadas do encéfalo são, em ordem decrescente de frequência, o cerebelo, o diencéfalo, o lobo frontal, a ponte e o mesencéfalo. Das regiões anatômicas examinadas, o lobo piriforme foi a menos acometida. A região anatômica mais afetada da medula espinhal é o segmento cervical cranial (C1-C5).

Lesões subagudas e crônicas são mais comuns do que lesões agudas.

Desmielinização é a lesão mais prevalente e ocorre principalmente no cerebelo, na ponte e no diencéfalo, quase sempre acompanhada por astrogliose e inflamação não-supurativa. A desmielinização ocorre frequentemente nas folhas cerebelares, na substância medular do cerebelo e no teto do quarto ventrículo.

Leptomeningite não-supurativa, malacia e necrose cortical laminar são lesões relativamente frequentes no encéfalo, mas não na medula espinhal. Degeneração e necrose cortical não-laminar são lesões incomuns.

Na maior parte dos casos em que há astrogliose, observam-se astrócitos gemistocíticos, frequentemente com formação de sincícios.

Corpúsculos de inclusão no encéfalo são muito comuns, ocorrem principalmente em astrócitos e com frequência menor em neurônios; no entanto, independentemente da célula afetada, são vistos predominantemente no núcleo.

Uma classificação da meningoencefalomielite na cinomose com base em síndromes clínicas relacionadas com a idade do cão é imprecisa.

7 REFERÊNCIAS

ADAMS, J. M. et al. Old dog encephalitis and demyelinating diseases in man. **Veterinary Pathology**, Washington, DC, v. 12, n. 3, p. 220-226, May 1975.

ALEXANDER, K. A. et al. Canine distemper related mortality among wild dog (*Lycaon pictus*) in Chobe National Park Botswana. **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, Lawrence, v. 27, n. 3, p. 426-427, 1996.

AMUDE, A. M. et al. Encefalomielite pelo vírus da cinomose canina em cães sem sinais sistêmicos da doença - estudos preliminares em três casos. **Clínica Veterinária**, São Paulo, n. 60, p. 60-66, jan./fev. 2006a.

AMUDE, A. M.; ALFIERI, A. A.; ALFIERI, A. F. Clinicopathological findings in dogs with distemper encephalomyelitis without characteristic signs of the disease. **Research in Veterinary Science**, London, v. 82, n. 3, p. 416-422, June 2006b.

AMUDE, A. M.; ALFIERI, A. A.; ALFIERI, A. F. The nervous form of canine distemper. **Veterinária e Zootecnia**, Botucatu, v. 13, n. 2, p. 125-136, ago. 2006c.

AN, D. J. et al. Phylogenetic characterization of canine distemper virus isolates from naturally infected dogs and a marten in Korea. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v. 132, n. 3-4, p. 389-395, Dec. 2008.

APPEL, M. J. G. Distemper pathogenesis in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 156, n. 12, p. 1681-1686, June 1970.

APPEL, M. J. G. et al. Canine distemper epizootic in lions, tigers, and leopards in North America. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, Columbia, v. 6, n. 3, p. 277-288, July 1994.

APPEL, M. J. G. et al. Canine distemper virus in domesticated cats and pigs. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 35, n. 6, p. 803-806, June 1974.

APPEL, M. J. G. Pathogenesis of canine distemper. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 30, n. 7, p. 1167-1182, July 1969.

APPEL, M. J. G.; SUMMERS, B. A. Canine distemper: current status. In: Carmichael L.E. (Ed). **Recent Advances in Canine Infectious Diseases**, 1999. Disponível em: <http://www.ivis.org>. Acesso em: 20 dez. 2005.

APPEL, M. J. G.; SHEK, W. R.; SUMMERS, B. A. Lymphocyte-mediated immune cytotoxicity in dogs infected with virulent canine distemper virus. **Infection and Immunity**, Washington, DC, v. 32, n. 2, p. 592-600, Aug. 1982.

APPEL, M. J. G.; SUMMERS, B. A. Pathogenicity of morbilliviruses for terrestrial carnivores. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v. 44, n. 2-4, p. 187-191, May 1995.

ARNS, C. W.; SPILKI, F. R.; ALMEIDA, R. S. Paramyxoviridae. In: FLORES, E. F. (Org.) **Virologia Veterinária**. Santa Maria: Ed. da UFSM, 2007. cap. 26, p. 659-688.

AXTHELM, M.; KRAKOWKA, S. Canine distemper virus: the early blood-brain barrier lesion. **Acta Neuropathologica**, New York, v. 75, n. 1, p. 27-33, Jan. 1987.

AXTHELM, M.; KRAKOWKA, S. Experimental old dog encephalitis (ODE) in a gnotobiotic dog. **Veterinary Pathology**, Washington, DC, v. 35, n. 6, p. 527-534, Nov. 1998.

BARRETT, T. Morbillivirus infections, with special emphasis on morbilliviruses of carnivores. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v. 69, n. 1-2, p. 3-13, Sept. 1999.

BAUMGÄRTNER, W.; ÖRVELL, C.; REINACHER, M. Naturally occurring canine distemper virus encephalitis: distribution and expression of viral polypeptides in nervous tissues. **Acta Neuropathologica**, New York, v. 78, n. 5, p. 504-512, Sept. 1989.

BEINEKE, A. et al. Pathogenesis and immunopathology of systemic and nervous canine distemper. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, Amsterdam, v. 127, n. 1-2, p. 1-18, Jan. 2009.

BILDT, M. W. G. et al. Distemper outbreak and its effect on African wild dog conservation. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 8, n. 2, p. 211-213, Feb. 2002.

BLAKEMORE, W. F.; SUMMERS, B. A.; APPEL, M. J. G. Evidence of oligodendrocyte infection and degeneration in canine distemper encephalomyelitis. **Acta Neuropathologica**, New York, v. 77, n. 5, p. 550-553, Sept. 1989.

BLIXENKRONE-MØLLER, M. et al. Studies on manifestation of canine distemper virus infection in an urban dog population. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v. 37, n.1-2, p. 163-173, Oct. 1994.

BLYTHE, L. L. et al. Chronic encephalomyelitis caused by canine distemper virus in a Bengal tiger. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 183, n. 11, p. 1159-1162, Dec. 1983.

BOLLO, E. et al. Canine distemper virus clearance in chronic inflammatory demyelination. **Acta Neuropathologica**, New York, v. 72, n. 1, p. 69-73, Mar. 1986.

BRAUND, K. G. **Clinical syndromes in veterinary neurology**. 2nd ed. St. Louis: Mosby, 1994, 477 p.

BRAUND, K. G.; CRAYLEY, R. R.; SPEAKMEN, C. Hippocampal necrosis associated with canine distemper virus infection. **Veterinary Record**, London, v. 109, n. 6, p. 122-123, Aug. 1981.

BREAZILE, J. F.; BLAUGH, B. S.; NAIL, N. Experimental study of canine distemper myoclonus. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 27, n. 120, p. 1375-1379, 1966.

BUSH, M. et al. Vaccine-induced canine distemper in a lesser panda. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 169, n. 9, p. 959-960, Nov. 1976.

CHANDRA, A. M. S. et al. Canine distemper virus infectious in binturongs (*Arctictis binturong*). **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, Columbia, v. 12, n. 1, p. 88-91, Jan. 2000.

CHAPPUIS, G. Control of canine distemper. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v. 44, n. 2-4, p. 351-358, May 1995.

CHEN, C. C. et al. Canine distemper virus in wild ferret-badgers on Taiwan. **Journal of Wildlife Diseases**, Ames, v. 44, n. 2, p. 440-445, Apr. 2008.

CHRISMAN, C. et al. **Neurologia para o clínico de pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2005. 336 p.

CHRISMAN, C. L. **Neurologia dos pequenos animais**. São Paulo: Roca, 1985. 432 p.

CLEAVELAND, S. et al. Serological and demographic evidence for domestic dogs as a source of canine distemper virus infection for Serengeti wildlife. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v. 72, n. 3-4, p. 217-227, Mar. 2000.

CORNWELL, H. J. Encephalitis in dogs associated with a batch on canine distemper (Rockborn) vaccine. **Veterinary Record**, London, v. 16, n. 3, p. 45-59, Jan. 1988.

CYPHER, B. L. et al. Viral antibodies in coyotes from California. **Journal of Wildlife Diseases**, Ames, v. 34, n. 2, p. 259-264, Apr. 1998.

DEEM, S. L. et al. Canine distemper in terrestrial carnivores: A review. **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, Lawrence, v. 31, n. 4, p. 441-451, Dec. 2000.

DEEM, S. L.; EMMONS, L. H. Exposure of free-ranging maned wolves (*Chrysocyon brachyurus*) to infectious and parasitic disease agents in the Noël Kempff Mercado National Park, Bolivia. **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, Lawrence, v. 36, n. 2, p. 192-197, June 2005.

DEWEY, C. W. Neuroanatomia funcional e não funcional: a chave para a localização da lesão. In: DEWEY, C. W. (Org) **Neurologia de cães e gatos. Guia prático**. São Paulo: Roca, 2006. cap. 1, p. 1-18.

DEZENGRINI, R.; WEIBLEN, R.; FLORES, E. F. Soroprevalência das infecções por parvovírus, adenovírus, coronavírus canino e pelo vírus da cinomose em cães de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 37, n. 1, p. 183-189, jan./fev. 2007.

DITERS, R. W.; NIELSEN, S. W. Toxoplasmosis, distemper, and herpesvirus infection in a skunk (*Mephitis mephitis*). **Journal of Wildlife Diseases**, Ames, v. 14, n. 1, p. 132-136, Jan. 1978.

DUNBAR, M. R.; CUNNINGHAM, M. W.; ROOF, J. C. Seroprevalence of selected diseases agents from free-ranging black bears in Florida. **Journal of Wildlife Diseases**, Ames, v. 34, n. 3, p. 612-619, July 1998.

EK-KOMMONEN, C. et al. Outbreak of canine distemper in vaccinated dogs in Finland. **Veterinary Record**, London, v. 141, n. 14, p. 380-383, Oct. 1997.

EZEIBE, M. C. O. Canine distemper in local dogs in Nsukka, Nigeria. **Veterinary Record**, London, v. 156, n. 26, p. 840-842, June 2005.

FENNER, W. R. Doenças do cérebro. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária: doenças do cão e do gato**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. cap. 104, p. 586-638.

FIGHERA, R. A. et al. Causas de morte e razões para eutanásia de cães da Mesorregião do Centro Ocidental Rio-Grandense (1964-2004). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 4, p. 223-230, abr. 2008.

FINNIE, J. W.; HOOPER, P. T. Polioencephalomalacia in dogs with distemper encephalitis. **Australian Veterinary Journal**, Brunswick, v. 61, n. 12, p. 407-408, Dec. 1984.

FIORIELLO, C. V. et al. Serosurvey of small carnivores in the Bolivian Chaco. **Journal of Wildlife Diseases**, Ames, v. 43, n. 3, p. 551-557, July. 2007.

FISCHER, K. Einschulusskörperchen bei Hunden mit Staupe-enzephalitis und anderen Erkrankungen des Zentralnervensystem. **Pathologia Veterinaria**, Basel, v. 2, n. 4, p. 380-410, July 1965.

FIX, A. S.; RIORDAN, D. P.; HILL, H. T. Feline panleukopenia virus and subsequent canine distemper virus infection in two snow leopards (*Panthera uncia*). **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, Lawrence, v. 20, p. 273-281, 1989.

FRÖLICH, K. et al. Epizootiological investigations of canine distemper virus in free-ranging carnivores from Germany. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v. 74, n. 4, p. 283-292, June 2000.

FUKUSHIMA, K.; HELMAN, R. G. Cryptosporidiosis in a pup with distemper. **Veterinary Pathology**, Washington, DC, v. 21, n. 2, p. 247-248, Mar. 1984.

GEBARA, C. M. S. et al. Lesões histológicas no sistema nervoso central de cães com encefalite e diagnóstico molecular da infecção pelo vírus da cinomose canina. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 56, n. 2, p. 168-174, abr. 2004.

GEMMA, T. et al. Epidemiological observations on recent outbreaks of canine distemper in Tokyo area. **The Journal of Veterinary Medical Science**, Tokyo, v. 58, n. 6, p. 547-550, June 1996.

GESE, E. M. et al. Prevalence of antibodies against canine parvovirus and canine distemper virus in wild coyotes in southeastern Colorado. **Journal of Wildlife Diseases**, Ames, v. 27, n. 2, p. 320-323, Apr. 1991.

GESE, E. M. et al. Serological survey for diseases in free-ranging coyotes (*Canis latrans*) in Yellowstone National Park, Wyoming. **Journal of Wildlife Diseases**, Ames, v. 33, n. 1, p. 47-56, Jan. 1997.

GIBSON, J. P. et al. Experimental distemper in the gnotobiotic dog. **Pathologia Veterinaria**, Basel, v. 2, n. 1, p. 1-19, Jan. 1965.

GILLESPIE, J. H.; RICKARD, C. G. Encephalitis in dogs produced by distemper virus. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 17, n. 62, p. 103-108, Jan. 1956.

GILLESPIE, J. H. Some research contributions on canine distemper. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 132, n. 12, p. 534-537, June 1958.

GILLESPIE, J. H. The virus of canine distemper. **Comparative Virology (Annals of the New York Academy of Sciences)**, [S. l.], v. 30, n. 101, p. 540-547, Nov. 1962.

GOLDBERG, S. A.; VOLGENAU, R. H. A clinical and pathological study of the nervous form of canine distemper. **The Cornell Veterinarian**, Ithaca, v. 15, p. 181-202, 1925.

GOLDSTON, R. T.; HOSKINS, J. D. **Geriatrics e gerontologia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 1999. 551 p.

GOODRICH, J. M.; WILLIAMS, E. S.; BUSKIRK, S. W. Effects of a modified-live virus canine distemper vaccine on captive badgers (*Taxidea taxus*). **Journal of Wildlife Diseases**, Ames, v. 30, n. 4, p. 492-496, Oct. 1994.

GOULD, D. H.; FENNER, W. R. Paramyxovirus-like nucleocapsids associated with encephalitis in a captive Siberian tiger. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 183, n. 11, p. 1319-1322, Dec. 1983.

GRABER, H. U. et al. Restricted infection with canine distemper virus leads to down-regulation of myelin gene transcription in cultured oligodendrocytes. **Acta Neuropathologica**, New York, v. 90, n. 3, p. 312-318, Sept. 1995.

GRAÇA, D. L.; FIGHERA, R. A. Neurohistopatologia. In: PELLEGRINO, F.; SURANITI, A.; GARIBALDI, L. **El libro de neurologia para la practica clinica**. Buenos Aires: Inter-Médica, 2003. cap. 39, p. 603-626.

GREENE, C. E. Canine distemper: what's new in treatment and prevention. **Proceedings of the International SCIVAC Congress**, Rimini, p. 229-230, May/June, 2008.

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

GRIOT, C. et al. Canine distemper, a re-emerging morbillivirus with complex neuropathogenic mechanisms. **Animal Health Research Reviews**, Cambridge, v. 4, n. 1, p. 1-10, June 2003.

GRÖNE, A.; DOHERR, M. G.; ZURBRIGGEN, A. Canine distemper virus infection of footpad epidermitis. **Veterinary Dermatology**, Oxford, v. 15, n. 3, p. 159-197, June, 2004.

GRÖNE, A.; ENGELHARDT, P.; ZURBRIGGEN, A. Canine distemper virus infection: Proliferation of canine footpad keratinocytes. **Veterinary Pathology**, Washington, DC, v. 40, n. 5, p. 574-578, Sept. 2003.

HAAS, L. et al. Canine distemper virus infection in Serengeti spotted hyenas. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v. 49, n. 1-2, p. 147-152, Mar. 1996.

HARDER, T. C. et al. Canine distemper virus from diseased large felids: biological properties and phylogenetic relationships. **Journal of General Virology**, London, v. 77, n. 3, p. 397-405, Mar. 1996.

HARDER, T. C.; OSTERHAUS, A. D. M. E. Canine distemper virus – a morbillivirus in search of new hosts? **Trends in Microbiology**, Cambridge, v. 5, n. 3, p. 120-124, Mar. 1997.

HARRISON, T. M. et al. Antibodies to canine and feline viruses in spotted hyenas (*Crocuta crocuta*) in the Masai Mara National Reserve. **Journal of Wildlife Diseases**, Ames, v. 40, n. 1, p. 1-10, Jan. 2004.

HARTLEY, W. J. A post-vaccinal inclusion body encephalitis in dogs. **Veterinary Pathology**, Washington, DC, v. 11, n. 4, p. 301-312, July 1974.

HARTMANN, T. L. S. et al. Anticorpos neutralizantes contra os vírus da cinomose e da parainfluenza em cães de canis dos municípios de Novo Hamburgo e Porto Alegre, RS, Brasil. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 37, n. 4, p. 1178-1181, jul./ago. 2007.

HASS, R. et al. Níveis de anticorpos contra a vírus da cinomose canina e o parvovírus canino em cães não vacinados e vacinados. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 60, n. 1, p. 270-274, fev. 2008.

HEADLEY, S. A.; GRAÇA, D. L. Canine distemper: epidemiological findings of 250 cases. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 37, n. 2, p. 136-140, 2000.

HEADLEY, S. A.; SAITO, T. B. Simultaneous canine distemper encephalitis and canine parvovirus infection with distemper-associated cardiac necrosis in a pup. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 33, n. 6, p. 1149-1151, nov./dez. 2003.

HIGGINS, R. J. et al. Experimental canine distemper encephalomyelitis in neonatal gnotobiotic dogs. A sequential ultrastructural study. **Acta Neuropathologica**, New York, v. 57, n. 4, p. 287-295, Dec. 1982a.

HIGGINS, R. J. et al. Primary demyelination in experimental canine distemper virus induced encephalomyelitis in gnotobiotic dogs. Sequential immunological and morphologic findings. **Acta Neuropathologica**, New York, v. 58, n. 1, p. 1-8, Mar. 1982b.

HIGGINS, R. J.; CHIL, G.; VANDEVELDE, M. Chronic relapsing demyelinating encephalomyelitis associated with persistent spontaneous canine distemper virus infection. **Acta Neuropathologica**, New York, v. 77, n. 4, p. 441-444, July 1989.

HOFF, G. L.; BIGLER, W. J. Epizootic of canine distemper virus infection among urban raccoons and gray foxes. **Journal of Wildlife Diseases**, Ames, v. 10, n. 4, p. 423-428, Oct. 1974.

HOSKINS, J. D. **Pediatria veterinária**. São Paulo: Manole, 1993. 605 p.

HUR, K. et al. Canine distemper virus infection in binturongs (*Arctictis binturong*). **Journal of Comparative Pathology**, Edinburgh, v. 121, n. 3, p. 295-299, Oct. 1999.

HURST, E. W.; COOKE, B. T.; MELVIN, P. Nervous distemper in dogs. **The Australian Journal of Experimental Biology and Medical Science**, Adelaide, v. 21, p. 115-126, Apr. 1943.

IKEDA, Y. et al. Seroprevalence of canine distemper virus in cats. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**, Washington, DC, v. 8, n. 3, p. 641-644, May 2001.

INNES, J. R. M. The relation of distemper infection to the aethiology of canine encephalopathies. **Veterinary Record**, London, v. 61, n. 7, p. 73-77, Feb. 1949.

INNES, J. R. M.; SAUNDERS, L. Z. Viral and rickettsial encephalomyelitides. In: INNES, J. R. M.; SAUNDERS, L. Z. **Comparative neuropathology**. New York: Academic Press, 1962. cap. 8, p. 337-450.

IWATSUKI, K. et al. Molecular and phylogenetic analyses of the haemagglutinin (H) proteins of field isolates of canine distemper virus from naturally infected dogs. **Journal of General Virology**, London, v. 78, n. 2, p. 373-380, Feb. 1997.

JOHNSON, M. R.; BOYD, D. K.; PLETSCHER, D. H. Serological investigations of canine parvovirus and canine distemper in relation to wolf (*Canis lupus*) pup mortalities. **Journal of Wildlife Diseases**, Ames, v. 30, n. 2, p. 270-273, Apr. 1994.

KAPIL, S. et al. Canine distemper virus strains circulating among North American dogs. **Clinical and Vaccine Immunology**, Washington, DC, v. 15, n. 4, p. 707-712, Apr. 2008a.

KAPIL, S. et al. Diagnostic investigation of emerging viruses of companion animals. **The Veterinary Clinics of North America . Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 38, n. 4, p. 755-774, July 2008b.

KAZACOS, K. R. et al. Vaccination-induced distemper in kinkajous. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 179, n. 11, p. 1166-1169, Dec. 1981.

KEYMER, I. F.; EPPS, H. B. G. Canine distemper in the family Mustelidae. **Veterinary Record**, London, v. 85, n. 7, p. 204-205, Aug. 1969.

KING, L. S. Disseminated encephalomyelitis of the dog. **Archives of Pathology**, Chicago, v. 28, p. 151-162, 1939.

KOESTNER, A. Animal model of human disease: Subacute esclerosing panencephalitis, multiple sclerosis. **The American Journal of Pathology**, Bethesda, v. 78, n. 2, p. 361-364, Feb. 1975.

KOPROWSKI, G. A. et al. A study of canine encephalitis. **American Journal of Hygiene**, Baltimore, v. 51, n. 1, p. 63-75, Jan. 1950.

KOUTINAS, A. F. et al. Histopathology and immunohistochemistry of canine distemper virus-induced footpad hyperkeratosis (hard pad disease) in dogs with natural canine distemper. **Veterinary Pathology**, Washington, DC, v. 41, n. 1, p. 2-9, Jan. 2004.

KOUTINAS, A. F. et al. Relation of clinical to pathological changes in 19 cases of canine distemper encephalomyelitis. **Journal of Comparative Pathology**, Edinburgh, v. 126, n. 1, p. 47-56, Jan. 2002.

KRAKOWKA, S. et al. Canine parvovirus infection potentiates canine distemper encephalitis attributable to modified live-virus vaccine. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 180, n. 2, p. 137-139, Jan. 1982.

KRAKOWKA, S.; AXTHELM, M. K.; GORHAM, J. R. Effects if induced thrombocytopenia on viral invasion of the central nervous system in canine distemper virus infection. **Journal of Comparative Pathology**, Edinburgh, v. 97, n. 4, p. 441-450, July 1987.

KRAKOWKA, S.; KOESTNER A. Age-related susceptibility to infection with canine distemper virus in gnotobiotic dogs. **Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 134, n. 6, p. 629-632, Dec. 1976.

LAN, N. T. et al. Comparative analyses of canine distemper viral isolates from clinical cases of canine distemper in vaccinated dogs. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v. 115, n. 1-3, p. 32-42, June 2006.

LAUDER, I. M. et al. Survey of canine distemper. **Veterinary Record**, London, v. 66, n. 42, p. 623-632, Oct. 1954.

LEDNICKY, J. A. et al. Genetically distant American canine distemper virus lineages have recently caused epizootics with somewhat different characteristics in raccoons living around a large suburban zoo in the USA. **Virology Journal**, 2 sept. 2004. Disponível em: <http://www.virologyj.com/content/pdf/1743-422X-1-2.pdf>>. Acesso em: 15 mar. 2007.

LINCOLN, S. D. et al. Etiologic studies of old dog encephalitis. I. Demonstration of canine distemper viral antigen in the brain in two cases. **Veterinary Pathology**, Washington, DC, v. 8, n.1, p. 1-8, Jan. 1971.

LINCOLN, S. D. et al. Studies of old dog encephalitis. II. Electron microscopic and immunohistologic findings. **Veterinary Pathology**, Washington, DC, v. 10, n. 2, p. 124-129, Mar. 1973.

LIZIAK, J. A.; VANDEVELDE, M. Polioencephalomalacia associated with canine distemper virus infection. **Veterinary Pathology**, Washington, DC, v. 16, n. 6, p. 650-660, Nov. 1979.

LORENZ, M. D.; KORNEGAY, J. N. **Neurologia veterinária**. 4. ed. São Paulo: Manole, 2006. 467 p.

MACHIDA, N. et al. Canine distemper virus infection in a masked palm civet (*Paguma larvata*). **Journal of Comparative Pathology**, Edinburgh, v. 107, n. 4, p. 439-443, Nov. 1992.

MACHIDA, N. et al. Pathology and epidemiology of canine distemper in raccoon dogs (*Nyctereutes procyonoides*). **Journal of Comparative Pathology**, Edinburgh, v. 108, n. 4, p. 383-392, May 1993.

MacINTYRE, A. B.; TREVAN, D. J.; MONTGOMERIE, R. F. Observations on canine encephalitis. **Veterinary Record**, London, v. 60, n. 49, p. 635-648, Dec. 1948.

MAIA, O. B.; GOUVEIA, A. M. G. Birth and mortality of maned wolves *Chrysocyon brachyurus* (Illiger, 1811) in captivity. **Brazilian Journal of Biology**, São Carlos, v. 62, n. 1, p. 25-32, Feb. 2002.

MAINKA, S. A. et al. Serologic survey of giant pandas (*Ailuropoda melanoleuca*), and domestic dogs and cats in the Wolong Reserve, China. **Journal of Wildlife Diseases**, Ames, v. 30, n. 1, p. 86-89, Jan. 1994.

MARTELLA, V.; ELIA, G., BUONOVOLGIA, C. Canine distemper virus. **The Veterinary Clinics of North America . Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 38, n. 4, p. 787-797, July 2008.

MAXIE, M. G.; YOUSSEF, S. Nervous System. In: MAXIE, M. G. **Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals**. 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007, cap. 3, p. 283-457.

McCANDLISH, I. A. P. et al. Distemper encephalitis in pups after vaccination of the dam. **Veterinary Record**, London, v. 130, n. 2, p. 27-30, Jan. 1992.

McCARTHY, A. J.; SHAW, M.; GOODMAN, S. J. Pathogen evolution and diseases emergence in carnivores. **Proceedings. Biological Sciences/The Royal Society. Section B**, Edinburgh, v. 274, n. 1629, p. 3165-3174, Dec. 2007.

McGRATH, J. D. Inflammatory and infectious diseases. In: McGRATH, J. D. **The neurologic examination of the dog with clinic-pathological observations**. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1960. cap. 12, p. 123-147.

McINNES, E. F.; BURROUGHS, R. E., DUNCAN, N. M. Possible vaccine-induced canine distemper in a South American bush dog (*Speothos venaticus*). **Journal of Wildlife Diseases**, Ames, v. 28, n. 4, p. 614-617, Oct. 1992.

McVEY, D. S.; KENNEDY, M. Vaccines for emerging and re-emerging viral diseases of companion animals. **The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 38, n. 4, p. 903-917, July 2008.

- MEYERS, D. L. et al. Distemper: Not a new disease in lions e tigers. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**, Washington, DC, v. 4, n. 2, p. 180-184, Mar. 1997.
- MOLL, P. et al. Distemper in wild carnivores: An epidemiological, histological and immunocytochemical study. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v. 44, n. 2-4, p. 193-199, May 1995.
- MOLLER, T.; NIELSEN, S. W. Toxoplasmosis in distemper-susceptible Carnivora. **Pathologia Veterinaria**, Basel, v. 1, p. 189-203, 1964.
- MORETTI, L. A. et al. Toxoplasmose em cães co-infectados com o vírus da cinomose. **Semina: Ciências Agrárias**, Londrina, v. 23, n. 1, p. 85-91, jan./jun. 2002.
- MORO, L. et al. Apoptose na desmielinização da cinomose canina (revisão de literatura). **Bioscience Journal**, Uberlandia, v. 20, n. 2, p. 171-178, maio/ago. 2004.
- MOS, L. et al. Canine distemper virus in river otters in British Columbia as an emergent risk for coastal pinnipeds. **Veterinary Record**, London, v. 152, n. 8, p. 237-239, Feb. 2003.
- MUTINELLI, F. et al. Astrocytic infection in canine distemper virus-induced demyelination. **Acta Neuropathologica**, New York, v. 77, n. 3, p. 333-335, May 1988.
- NESSELER, A. et al. Abundant expression of viral nucleoprotein mRNA and restricted translation of the corresponding viral protein in inclusion body polioencephalitis of canine distemper. **Journal of Comparative Pathology**, Edinburgh, v. 116, n. 3, p. 291-301, Apr. 1997.
- NESSELER, A. et al. Restricted virus protein translation in canine distemper virus inclusion body polioencephalitis. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v. 69, n. 1-2, p. 23-28, Sept. 1999.
- NORRIS, J. M. et al. Canine distemper: re-emergence of an old enemy. **Australian Veterinary Journal**. Brunswick, v. 84, n. 10, Oct. 2006.
- O'BRIEN, D. P. Lead toxicity in a dog. **Journal of the American Animal Hospital Association**, Lakewood, v. 29, p. 845-847, 1981.

ORSINI, H. et al. Marcação imunistoquímica da expressão astrocitária de proteína glial fibrilar ácida e de vimentina no sistema nervoso central de cães com cinomose. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, São Paulo, v. 65, n. 4-A, p. 1070-1077, ago. 2007.

ORSINI, H.; BONDAN, E. F. Patogenia das lesões no sistema nervoso central (SNC) na cinomose canina. **Clínica Veterinária**, São Paulo, n. 74, p. 28-34, maio/jun., 2008.

ÖRVELL, C.; NORRBY, E. Immunological relationships between homologous structural polypeptides of measles of canine distemper virus. **Journal of General Virology**, London, v. 50, n. 2, p. 231-245, Oct. 1980.

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

PATRONEK, G. J. et al. Canine distemper infection in pet dogs. II. A case-control study of risk factors during a suspected outbreak in Indiana. **Journal of the American Animal Hospital Association**, Lakewood, v. 31, n. 3, p. 230-235, May/June 1995.

PERDRAU, J. R.; PUGH, L. P. The pathology of disseminated encephalomyelitis of the dog (The "nervous form of canine distemper"). **The American Journal of Pathology**, Bethesda, v. 33, p. 79-91, 1930.

PERPIÑÁN, D. et al. Outbreak of canine distemper in ferrets (*Mustela putorius furo*). **Veterinary Record**, London, v. 163, n. 8, p. 246-250, Aug. 2008.

RAMANATHAN, A.; MALIK, P. K.; PRASAD, G. Seroepizootiological survey for selected viral infections in captive Asiatic lions (*Panthera leo persica*) from western India. **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, Lawrence, v. 38, n. 3, p. 400-408, Sept. 2007.

RIBELIN, W. E. The incidence of distemper in canine encephalitis cases. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 14, n. 50, p. 96-104, Jan. 1953.

ROELKE-PARKER, M. E. et al. A canine distemper virus epidemic in Serengeti lions (*Panthera leo*). **Nature**, London, v. 379, n. 1, p. 441-445, Feb. 1996.

ROSCOE, D. E. Epizootiology of canine distemper in New Jersey raccoons. **Journal of Wildlife Diseases**, Ames, v. 29, n. 3, p. 390-395, July 1993.

RUDD, P. A.; CATTANEO, R.; MESSLING, V. Canine distemper virus uses both the anterograde and the haematogenous pathway for neuroinvasion. **Journal of Virology**, Washington, DC, v. 80, n. 19, p. 9361-9370, Oct. 2006.

SANTOS, N.; ALMENDRA, C.; TAVARES, L. Serologic survey for canine distemper virus and canine parvovirus in free-ranging wild carnivores from Portugal. **Journal of Wildlife Diseases**, Ames, v. 45, n. 1, p. 221-226, Jan. 2009.

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

SCHOBESBERGER, M. et al. Oligodendroglial degeneration in distemper: apoptosis or necrosis? **Acta Neuropathologica**, New York, v. 97, n. 3, p. 279-287, Feb. 1999.

SCHODER, D. et al. A study of the immune status of dogs in Lower Austria and Vienna, Austria, vaccinated against canine distemper virus and canine parvovirus-2 followed varying vaccination intervals. **European Journal of Companion Animal Practice**, Paris, v. 17, n. 2, p. 176-182, Oct. 2007.

SCOTT, W. A. Use of vaccines in exotic species. **Veterinary Record**, London, v. 104, n. 9, p. 199, Mar. 1979.

SEEHUSEN, F. et al. Vimentin-positive astrocytes in canine distemper: a target for canine distemper virus especially in chronic demyelinating lesions? **Acta Neuropathologica**, New York, v. 114, n. 6, p. 597-608, Dec. 2007.

SEIBOLD, H. R.; HOERLEIN, B. F. Subclinical canine distemper with renal toxoplasmosis. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 127, n. 942, p. 226-228, Sept. 1955.

SHEN, D. T.; GORHAM, J. R. Survival of pathogenic distemper virus at 5C and 25C. **Veterinary Medicine/Small Animal Clinician**, Bonner Springs, v. 75, n. 1, p. 69-72, Jan. 1980.

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

SOBRINO, R. et al. Prevalence of antibodies against canine distemper virus and canine parvovirus among foxes and wolves from Spain. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v. 126, n. 1-3, p. 251-256, Jan. 2008.

SONNE, L. **Achados patológicos e imunoistoquímicos de cães infectados pelo vírus da cinomose canina**. 2008. 60 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

STANTON, J. B. et al. Immunohistochemical analysis of two strains of lion (*Panthera leo*) adapted canine distemper virus in ferrets (*Mustela putorius furo*). **Veterinary Pathology**, Washington, DC, v. 40, n. 4, p. 464-467, July 2003.

STOOKEY, J. L.; VANZWIETEN, M. J.; WHITNEY, G. D. Dual viral infection in two dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 161, n. 10, p. 1117-1121, Nov. 1972.

SUMMERS, B. A.; APPEL, M. J. G. Aspects of canine distemper virus and measles virus encephalomyelitis. **Neuropathology and Applied Neurobiology**, Oxford, v. 20, n. 6, p. 525-534, Dec. 1994.

SUMMERS, B. A.; APPEL, M. J. G. Syncytia formation: an aid in the diagnosis of canine distemper encephalomyelitis. **Journal of Comparative Pathology**, Edinburgh, v. 95, n. 3, p. 425-435, July 1985.

SUMMERS, B. A.; CUMMINGS, J. F.; De LAHUNTA, A. **Veterinary Neuropathology**. St. Louis: Mosby, 1995. 527 p.

SUMMERS, B. A.; GREISEN, H. A.; APPEL, M. J. G. Canine distemper encephalomyelitis: variation with virus strain. **Journal of Comparative Pathology**, Edinburgh, v. 94, n. 1, p. 65-75, Jan. 1984.

SUMMERS, B. A.; GREISEN, H. A.; APPEL, M. J. G. Early events in canine distemper demyelinating encephalomyelitis. **Acta Neuropathologica**, New York, v. 46, n. 1-2, p. 1-10, Apr. 1979.

SUTHERLAND-SMITH, M. R. et al. Vaccine-induced canine distemper in European mink, *Mustela lutreola*. **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, v. 28, n. 3, p. 312-318, Sept. 1997.

SWANGO, L. J. Moléstias virais caninas. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. (ed.) **Tratado de medicina interna veterinária: doenças do cão e do gato**. 3. ed. São Paulo: Manole, 1997, cap. 69, p.573-588.

TAKAYAMA, I. et al. Pathological and phylogenetic features of prevalent canine distemper viruses in wild masked palm civets in Japan. **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, Oxford, v. 5. Sept. 2008. No prelo.

THOMAS, W. B.; SORJONEN, D. C.; STEISS, J. E. A retrospective evaluation of 38 cases of canine distemper encephalomyelitis. **Journal of the American Animal Hospital Association**, Lakewood, v. 29, n. 2211, p. 129-133, Mar./Apr. 1993.

TIPOLD, A.; VANDEVELDE, M.; JAGGY, A. Neurological manifestations of canine distemper virus infection. **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 33, p. 466-470, 1992.

TREVAN, D. J. On canine encephalitis. **Proceedings of the first International Congress of Neuropathology**, Beckenham, v. 1, p. 198-210, 1952.

TUDURY, E. A. et al. Observações clínicas e laboratoriais em cães com cinomose nervosa. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 27, n. 2, p. 229-235, abr./jun. 1997.

TURNWALD, G. H. et al. Cryptosporidiosis associated with immunosuppression attributable to distemper in a pup. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 192, n. 1, p. 79-81, Jan. 1988.

VANDEVELDE, M. et al. Chronic canine distemper virus encephalitis in mature dogs. **Veterinary Pathology**, Washington, DC, v. 17, n. 1, p. 17-29, Jan. 1980.

VANDEVELDE, M. et al. Demyelination in experimental canine distemper virus infection: immunological, pathological, and immunohistological studies. **Acta Neuropathologica**, New York, v. 56, n. 4, p. 285-293, Dec. 1982a.

VANDEVELDE, M. et al. Glial proteins in canine distemper virus-induced demyelination. A sequential immunocytochemical study. **Acta Neuropathologica**, New York, v. 59, n. 4, p. 269-276, Dec. 1983.

VANDEVELDE, M. et al. Immunoglobulins in demyelinating lesions in canine distemper encephalitis. An immunohistological study. **Acta Neuropathologica**, New York, v. 54, n. 1, p. 31-41, Mar. 1981.

VANDEVELDE, M. et al. Immunological and pathological findings in demyelinating encephalitis associated with canine distemper virus. **Acta Neuropathologica**, New York, v. 56, n. 1, p. 1-8, Mar. 1982b.

VANDEVELDE, M. et al. Spread and distribution of viral antigen in nervous canine distemper. **Acta Neuropathologica**, New York, v. 67, n. 3, p. 211-218, Sept. 1985.

VANDEVELDE, M.; ZURBRIGGEN, A. Demyelination in canine distemper virus infection: a review. **Acta Neuropathologica**, New York, v. 109, n. 1, p. 56-68, Jan. 2005.

VANDEVELDE, M.; ZURBRIGGEN, A. The neurobiology of canine distemper virus infection. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v. 44, n. 2-4, p. 271-280, May 1995.

VANDEVELDE, M.; KRISTENSEN, B. Observations on the distribution of canine distemper virus in the central nervous system of dogs with demyelinating encephalitis. **Acta Neuropathologica**, New York, v. 40, n. 3, p. 233-236, Jan. 1977.

WILLIAMS, E. S. et al. Canine distemper in black-footed ferrets (*Mustela nigripes*) from Wyoming. **Journal of Wildlife Diseases**, Ames, v. 24, n. 3, p. 385-398, July 1988.

WOLF, A. M. Outras doenças virais dos felinos. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária: doenças do cão e do gato**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. cap. 92, p. 468-477.

ZEE, Y. C.; MacLACHLAN, N. J. Paramyxoviridae, Filoviridae, and Bornaviridae. In: HIRSH, D. C.; MacLACHLAN, N. J.; WALKER, R. L. **Veterinary microbiology**. 2nd ed. Iowa: Blackwell, 2004. cap. 60, p. 369-376.

ZEHNDER, A. M. et al. An unusual presentation of canine distemper virus infection in a domestic ferret (*Mustela putorius furo*). **Veterinary Dermatology**, Oxford, v. 19, n. 4, p. 232-238, Aug. 2008.

ZURBRIGGEN, A. et al. Oligodendroglial pathology in canine distemper virus infection in vitro. **Acta Neuropathologica**, New York, v. 74, n. 3, p. 366-373, Sept. 1987.

ZURBRIGGEN, A. et al. Oligodendroglial pathology in canine distemper. **Acta Neuropathologica**, New York, v. 95, n. 1, p. 71-77, Dec. 1998.

ZURBRIGGEN, A. et al. Secondary degeneration of oligodendrocytes in canine distemper virus infection in vitro. **Laboratory Investigation**, Hagerstown, v. 54, n. 4, p. 424-431, Apr. 1986.

ZURBRIGGEN, A.; MÜLLER, C.; VANDEVELDE, M. In situ hybridization of virulent canine distemper virus in brain tissue, using digoxigenin-labeled probes. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 54, n. 9, p. 1457-1461, Sept. 1993a.

ZURBRIGGEN, A.; VANDEVELDE, M. Canine distemper virus-induced glial cell changes in vitro. **Acta Neuropathologica**, New York, v. 62, n. 1-2, p. 51-58, Mar. 1983.

ZURBRIGGEN, A.; YAMAWAKI, M.; VANDEVELDE, M. Restricted canine distemper virus infection on oligodendrocytes. **Laboratory Investigation**, Hagerstown, v. 68, n. 3, p. 277-284, Mar. 1993b.

ANEXO A – SILVA et al. Aspectos clinicopatológicos de 620 casos neurológicos de cinomose em cães. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 27, n.5, p. 215-220, 2007.

Aspectos clinicopatológicos de 620 casos neurológicos de cinomose em cães¹

Marcia C. Silva², Rafael A. Fighera², Juliana S. Brum³, Dominguita L. Graça⁴, Gláucia D. Kommers⁴, Luiz F. Irigoyen⁴ e Claudio S.L. Barros^{4*}

ABSTRACT.- Silva M.C., Fighera R.A., Brum J.S., Graça D.L., Kommers G.D., Irigoyen L.F. & Barros C.S.L. 2007. [**Clinicopathological features in 620 neurological cases of canine distemper.**] Aspectos clinicopatológicos de 620 casos neurológicos de cinomose em cães. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 27(5):215-220. Departamento de Patologia, Universidade Federal de Santa Maria, 97105-900 Santa Maria, RS, Brazil. E-mail: claudioslbarros@uol.com.br

The files of 5,361 necropsies performed in dogs in the Veterinary Pathology Laboratory of the Federal University of Santa Maria during 1965-2006 were reviewed in search of cases of canine distemper. Six hundred and eighty three cases (12.7%) of the disease were found, 620 of which had neurological signs. From those 620, the following data on each case were retrieved: age, clinical signs, histopathology and concomitance or not of another disease. Age groups were classified as puppies (up to 1 year of age), adults (from 1 to 9 years) and aged (from 10 years on). In 565 out of the 620 (91.1%) neurological cases of canine distemper, histopathological brain changes were observed and in 554 of those 565 the age was registered in the files with following age group distribution: 45.9% of puppies, 51.4% of adults, and 2.7% of aged dogs. Neurological clinical signs encompassed a large spectrum of motor, postural and behavioral disturbances which could occur together or individually. Most frequent clinical signs were myoclonus (38.4%), motor incoordination (25.0%), seizures (18.5%), and paraplegia (13.4%). In 98.4% of the 565 dogs with histopathological changes in the brain demyelination, non-suppurative encephalitis or a combination of these two were found. Intranuclear eosinophilic inclusion bodies were observed in different brain cells of 343 of the 565 dogs with histopathological changes. In 170 (49.6%) the cellular type bearing the inclusions was not mentioned in the file and in the remaining cases the inclusions were seen in astrocytes (94.8% of the cases), neurons (3.5%), oligodendrocytes (1.1%), and ependyma cells (0.6%). Taking in consideration the type of lesions and the age groups, cases with combined demyelination and non-suppurative encephalitis occurred in 40.0% of the puppies, 51.2% of the adult dogs and 72.7% of the aged dogs. Demyelination alone occurred in 48.4% of the puppies, 41.3% of the adults and in 35.7% of the aged dogs. Non-suppurative encephalitis alone occurred 11.6% of the puppies, 7.5% of the adults and in 7.1% of the aged dogs.

INDEX TERMS: Infectious diseases, canine distemper, neurology, neuropathology, pathology, diseases of dogs.

¹ Recebido em 4 de maio de 2007.

Aceito para publicação em 18 de maio de 2007.

Parte da Tese de Doutorado do primeiro autor.

² Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, área de concentração em Patologia Veterinária, Centro de Ciências Rurais, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM).

³ Bolsista de iniciação científica do CNPq junto ao Departamento de Patologia da UFSM.

⁴ Depto Patologia, UFSM, Camobi, Santa Maria, RS 97105-900, Brasil. *Autor para correspondência: claudioslbarros@uol.com.br

RESUMO.- Os protocolos de 5.361 necropsias de cães realizadas no Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria de 1965 a 2006 foram revisados à procura de casos de cinomose. Seiscentos e oitenta e três casos (12,7%) da doença foram encontrados, dos quais 620 apresentavam sinais neurológicos. Desses 620, os seguintes dados foram recuperados para cada caso: idade, sinais clínicos, achados histopatológicos e presença ou não de doença concomitante. Faixas etárias foram classificadas como filhotes (até 1 ano), adultos (de 1 a 9 anos) e idosos (10 anos de idade ou mais). Lesões histológicas

foram observadas em 565 (91,1%) dos 620 casos com sinais neurológicos de cinomose e em 554 desses casos a idade foi registrada no protocolo com a seguinte distribuição por faixa etária: 45,9% de filhotes, 51,4% de adultos e 2,7% de idosos. Os sinais neurológicos compreendiam um largo espectro de distúrbios motores, posturais e do comportamento, que podiam ocorrer juntos ou individualmente. Os sinais clínicos mais frequentes foram mioclonia (38,4%), incooordenação motora (25,0%), convulsões (18,5%) e paraplegia (13,4%). Em 98,4% dos 565 cães com alterações histopatológicas no encéfalo, foram observadas desmielinização, encefalite não-supurativa ou uma combinação dessas duas lesões. Corpúsculos de inclusão foram observados em diferentes células de 343 dos 565 cães com alterações histopatológicas no encéfalo. Em 170 (49,6%) o tipo celular com inclusão não foi mencionado no protocolo; nos restantes, as inclusões foram vistas em astrócitos (94,8% dos casos), neurônios (3,5%), oligodendrócitos (1,1%) e células do epêndima (0,6%). Levando em consideração o tipo de lesões e as faixas etárias, casos com desmielinização e encefalite não-supurativa ocorreram em 40,0% dos filhotes, 51,2% dos adultos e 72,7% dos cães idosos. Somente desmielinização foi descrita em 48,4% dos filhotes, 41,3% dos adultos e 35,7% dos cães idosos. Somente encefalite não-supurativa foi descrita em 11,6% dos filhotes, 7,5% dos adultos e 7,1% dos cães idosos.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Doenças infecciosas, cinomose, neurologia, neuropatologia, patologia, doenças de cães.

INTRODUÇÃO

Cinomose é uma doença viral altamente contagiosa que afeta o sistema respiratório, o sistema gastrointestinal e o sistema nervoso central (SNC). É causada pelo vírus da cinomose canina (VCC), um *Morbillivirus* da família Paramyxoviridae. Além de cães domésticos, ocorre em outros carnívoros como dingos, raposas, furões, leões, leopardos, guepardos e tigres (Norris et al. 2006). O cão representa o principal reservatório para o vírus da cinomose e serve como fonte de infecção para os animais selvagens (Greene & Appel 2006).

A cinomose acomete cães de qualquer idade, raça e sexo, com maior predileção por filhotes e cães não-vacinados (Chrisman 1985, Fenner 2004, Greene & Appel 2006). Os cães infectados pelo vírus da cinomose podem manifestar uma combinação de sinais e/ou lesões respiratórias, gastrintestinais, cutâneas e neurológicas que podem ocorrer em seqüência ou simultaneamente (Gröne et al. 2003, Koutinas et al. 2004). Vários sinais neurológicos podem ocorrer e a mioclonia geralmente é considerada a manifestação clássica da infecção pelo VCC. A lesão no SNC é apresentada na forma de três síndromes clínicas conhecidas como encefalomielite dos cães jovens, encefalomielite multifocal dos cães adultos e encefalite dos cães idosos (Fenner 2004, Amude et al. 2006).

O objetivo deste trabalho é descrever os aspectos clinicopatológicos de 620 casos neurológicos de cinomose em cães necropsiados no Laboratório de Patologia Veterinária (LPV) da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) de 1965 a 2006. Este estudo faz parte de uma série que vem sendo desenvolvida em nosso laboratório com a finalidade de documentar as principais doenças neurológicas que causam morte em cães.

MATERIAL E MÉTODOS

Os protocolos de necropsia de cães realizadas no LPV-UFSM, no período de janeiro de 1965 a novembro de 2006, foram revisados em busca de casos confirmados de cinomose. Os protocolos de necropsia referentes aos casos neurológicos de cinomose foram separados e detalhadamente examinados. Desses protocolos de necropsia foram anotadas informações referentes à idade, aos sinais clínicos, às alterações histológicas e à presença de doença concomitante. Quanto à idade, os cães foram divididos em três categorias de acordo com a literatura internacional (Hoskins 1993, Goldston & Hoskins 1999): filhotes (até 1 ano de idade), adultos (de 1 a 9 anos de idade) e idosos (10 anos de idade ou mais). Para isso, foi realizada uma média dos valores limítrofes de idade descritos para cada porte de cão. As lesões histológicas do encéfalo foram agrupadas de acordo com a faixa etária.

RESULTADOS

No período de janeiro de 1965 a novembro de 2006 foram realizadas 5.361 necropsias de cães, em 683 (12,7%) das quais foi diagnosticada cinomose. Do total de cães, 37,8% foram incluídos como filhotes, 43,2% como adultos e 19,0% como idosos. Dos 683 cães com cinomose, em 14 (2,0%) não constava a idade no protocolo. Dos 669 cães em que constava a idade nos protocolos de necropsia, 344 (51,4%) eram filhotes, 309 (46,2%) eram adultos e 16 (2,4%) eram idosos. Dos 683 cães com diagnóstico de cinomose, 620 (90,8%) apresentaram a fase neurológica da doença, caracterizada pela presença de sinais clínicos neurológicos e/ou lesão no encéfalo. Desses 620 casos, em 12 (1,9%) não constava a idade nos protocolos de necropsia. Dos 608 casos neurológicos de cinomose em que a idade foi estabelecida, 301 (49,5%) eram filhotes, 292 (48,0%) eram adultos e 15 (2,5%) eram idosos. Em 565 dos 620 (91,1%) cães com distúrbios neurológicos foi evidenciada lesão histológica no encéfalo. O diagnóstico dos 55 (8,9%) casos em que foi descrita manifestação clínica neurológica sem lesão histológica no encéfalo foi baseado em um dos seguintes aspectos: evidência de corpúsculos de inclusão eosinofílicos em tecidos extraneurais associados ou não a pneumonia intersticial, pneumonia broncointersticial ou broncopneumonia purulenta.

Dos 565 cães com lesão histológica de cinomose no encéfalo, em 11 (1,9%) a idade não era informada. Dos 554 cães em que a idade constava nos protocolos de necropsia, a distribuição por faixa etária foi a seguinte: 254 filhotes (45,9%), 285 adultos (51,4%) e 15 idosos (2,7%).

A forma neurológica da cinomose nesses casos foi caracterizada por uma grande variedade de sinais clínicos neurológicos, em que os cães apresentaram um único sinal clínico ou uma combinação deles. Os sinais clínicos neurológicos mais prevalentes em ordem decrescente de frequência foram: mioclonia, ataxia, convulsão e paraplegia. Dentre os distúrbios do movimento involuntário, mioclonia foi o sinal clínico mais comum (238/620 [38,4%]), seguida de convulsão (115/620 [18,5%]), opistótono (13/620 [2,1%]), tremores (12/620 [1,9%]) e movimentos de pedagem (6/620 [1,0%]). As disfunções motoras e posturais observadas foram ataxia (155/620 [25,0%]), paraplegia (83/620 [13,4%]), tetraplegia (44/620 [7,1%]) e inclinação lateral da cabeça (12/620 [1,9%]).

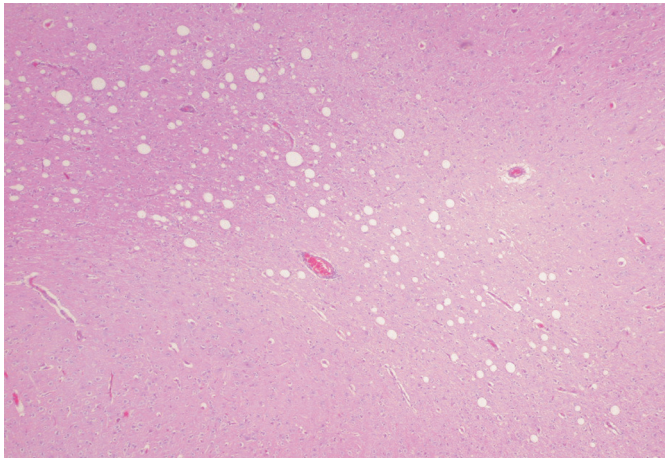
Quadro 1. Frequência dos achados histopatológicos no encéfalo de cães de acordo com a faixa etária em 565 casos de cinomose

Achado histopatológico	Filhotes % (n=254)	Adultos % (n=285)	Idosos % (n=15)	Idade não informada % (n=11)	Total % (n=565)
Corpúsculos de inclusão	56,7 (144)	63,8 (182)	73,3 (11)	54,5 (6)	60,7 (343)
Desmielinização	87,0 (221)	91,2 (260)	86,7 (13)	100 (11)	89,4 (505)
Encefalite não-supurativa	47,6 (121)	53,3 (152)	60,0 (9)	63,6 (7)	51,1 (289)
Esferóides axonais	1,2 (3)	2,1 (6)	-	-	1,6 (9)
Gemistócitos	7,1 (18)	7,7 (22)	13,3 (2)	9,1 (1)	7,6 (43)
Gliose	25,6 (65)	24,2 (69)	20,0 (3)	-	24,2 (137)
Malacia da SB ^a	20,1 (51)	23,8 (68)	33,3 (5)	36,4 (4)	22,6 (128)
Meningite	9,0 (23)	12,3 (35)	6,7 (1)	9,1 (1)	10,6 (60)
Necrose laminar cortical	3,5 (9)	1,7 (5)	-	9,1 (1)	2,6 (15)
Neurônio vermelho	3,9 (10)	4,2 (12)	13,3 (2)	9,1 (1)	4,4 (25)
Neuronofagia	3,9 (10)	2,8 (8)	-	-	3,2 (18)
Tumefação endotelial	1,6 (4)	3,1 (9)	13,3 (2)	-	2,6 (15)

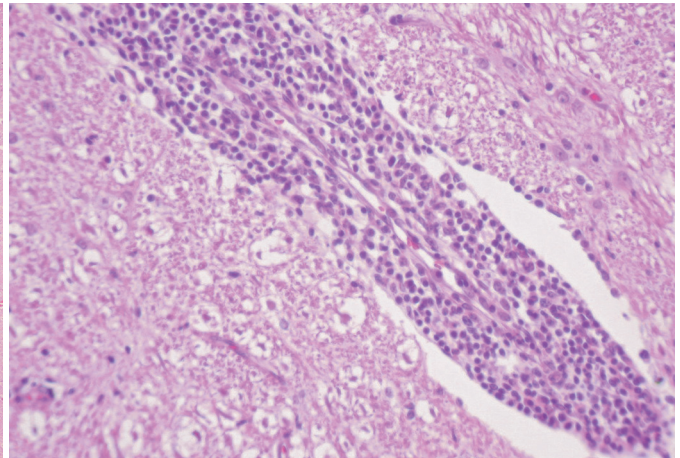
^aSB = substância branca.

As manifestações clínicas de alterações do comportamento incluíram ambulação em círculos (24/620 [3,9%]), sonolência (23/620 [3,7%]), vocalização (22/620 [3,5%]), agressividade

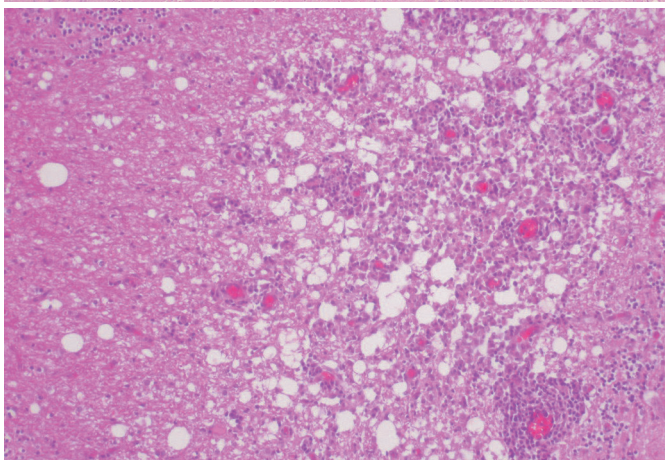
(18/620 [2,9%]), inquietação (5/620 [0,8%]), incapacidade de reconhecer os proprietários (4/620 [0,6%]) e automutilação (2/620 [0,3%]).



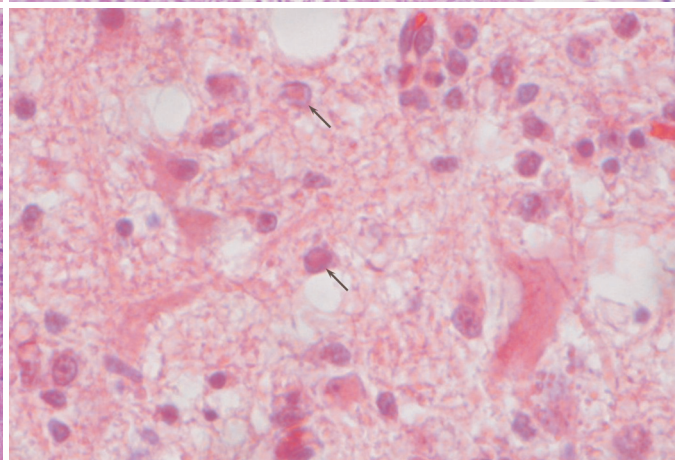
1



2



3



4

Fig.1. Seção do pedúnculo cerebelar de um cão com cinomose, mostrando desmielinização evidenciada por múltiplos vacúolos no parênquima encefálico. HE, obj.4.

Fig.3. Seção do cerebelo de um cão com cinomose. Manguitos perivasculars linfoplasmocitários e vacuolização da substância branca. HE, obj.10.

Fig.2. Seção do telencefalo, substância branca subcortical, de um cão com cinomose. Manguito perivascular constituído predominantemente por linfócitos e plasmócitos. HE, obj.20.

Fig.4. Seção do cerebelo de um cão com cinomose. Astrócitos com inclusões intranucleares (setas). HE, obj.40.

Quadro 2. Frequência do tipo de lesão no encéfalo de 556 cães com cinomose de acordo com a faixa etária

Lesão histopatológico	Filhotes % (n=250)	Adultos % (n=281)	Idosos % (n=14)	Idade não informada % (n=11)	Total % (n=556)
Desmielinização	48,4 (121)	41,3 (116)	35,7 (5)	27,3 (3)	44,0 (245)
Desmielinização e MP ^a	40,0 (100)	51,2 (144)	57,2 (8)	72,7 (8)	46,8 (260)
MP ^a	11,6 (29)	7,5 (21)	7,1 (1)	-	9,2 (51)

^aMP = manguitos perivascularares constituídos predominantemente por linfócitos e plasmócitos.

Outros sinais clínicos neurológicos apresentados foram sialorréia (45/620 [7,2%]), trismo mandibular (10/620 [1,6%]), retenção urinária (9/620 [1,4%]), rigidez muscular (6/620 [1,0%]), atrofia muscular (5/620 [0,8%]), pressão da cabeça contra objetos (3/620 [0,5%]), disfagia (2/620 [0,3%]) e incontinência urinária (2/620 [0,3%]). A frequência dos achados histopatológicos associados à infecção pelo vírus da cinomose no encéfalo agrupados de acordo com a faixa etária está demonstrada no Quadro 1.

Dos 565 cães que apresentaram lesão histológica no encéfalo, em 556 (98,4%) evidenciou-se uma combinação de desmielinização e encefalite não-supurativa. Em apenas 9 (1,6%) cães não foi observada inflamação ou desmielinização. Malacia da substância branca associada a corpúsculos de inclusão intranucleares eosinofílicos em astrócitos foi descrita em 8 (88,9%) desses cães e necrose laminar cortical afetando os lobos telencefálicos frontal e parietal e hipocampo foi observado em apenas um (11,1%) cão.

Assim, excluindo os cães que apresentaram malacia da substância branca e necrose laminar cortical não acompanhadas de desmielinização e/ou inflamação, em 556 cães foi possível determinar o tipo de lesão (não-inflamatória e/ou inflamatória), nas diferentes faixas etárias (filhotes, adultos e idosos), associada à infecção pelo vírus da cinomose no encéfalo. Para isso considerou-se a presença de desmielinização (Fig.1) e de manguitos perivascularares linfoplasmocitários (Fig.2) ou ambos (Fig.3) no encéfalo como os aspectos histopatológicos correspondentes à forma neurológica da cinomose, de modo semelhante ao que é descrito na literatura (Summers et al. 1995, Fenner 2004, Greene & Appel 2006). A frequência do tipo de lesão observada no encéfalo por faixa etária em 556 casos de cinomose está demonstrada no Quadro 2.

Corpúsculos de inclusão eosinofílicos (Fig.4) foram observados em diferentes células no encéfalo. Dos 343 cães que apresentaram inclusão no encéfalo, em 170 (49,6%) não foi especificado o tipo celular que continha a inclusão. Dos 173 (50,4%) cães em que a célula com a inclusão foi especificada, a distribuição foi a seguinte: astrócitos (164/173 [94,8%]), neurônios (6/173 [3,5%]), oligodendrócitos (2/173 [1,1%]) e células do epêndima (1/173 [0,6%]).

Dos 620 cães com a forma neurológica da cinomose, seis apresentaram doença secundária. Um cão (0,2%) apresentou malacia hemorrágica focal associada a cistos de *Toxoplasma gondii* no encéfalo. Um outro cão apresentou parvovirose concomitante e quatro (0,6%) cães apresentaram toxoplasmose visceral sem lesão no encéfalo.

DISCUSSÃO

Desde os primeiros relatos da infecção pelo vírus da cinomose por Jenner, na Inglaterra em 1809 (Goldberg & Volgenau 1925, Lauder et al. 1954, James & Gillespie 1958), ela permanece uma das mais graves doenças contagiosas de cães (Swango 1997). Nos locais em que a cinomose é endêmica, como no Brasil, é crescente o número de mortes de cães que sucumbem à doença (Headley & Graça 2000, Amude et al. 2006). Além disso, a doença tem sido considerada como re-emergente em países onde já esteve controlada (Norris et al. 2006).

Neste estudo, aproximadamente 12% dos cães necropsiados no LPV-UFSM morreram devido às complicações neurológicas causadas pelo vírus da cinomose. Desses, 51,4% eram filhotes, 46,2% eram adultos e 2,4% eram idosos. Considerando que a faixa etária do total de cães necropsiados foi de 37,8% filhotes, 43,2% adultos e 19,0% idosos, pode-se dizer que os filhotes foram apenas um pouco mais afetados do que os adultos, ao contrário do que é descrito na literatura (Chrisman 1985, Fenner 2004, Greene & Appel 2006) que menciona que embora qualquer faixa etária possa ser acometida, os filhotes parecem ser mais suscetíveis (Appel & Summers 1999, Greene & Appel 2006). Deve-se levar em consideração a metodologia usada para definir a faixa etária utilizada neste estudo, em que cães acima de um ano já foram considerados como adultos. No entanto, os autores que mencionam a distribuição dos casos de cinomose por faixa etária não especificam os limites utilizados para classificar cada uma delas, o que torna difícil a comparação destes dados com os de outros estudos.

Os filhotes são considerados a faixa etária que menos desenvolve distúrbios neurológicos. Uma consequência disso é o fato de que alguns filhotes podem sobreviver à infecção inicial e posteriormente desenvolver imunidade parcial ao vírus, e assim, esses cães correm o risco de mais tarde, quando adultos, manifestarem a doença no SNC (Fenner 2004). Entretanto, neste estudo, embora cães adultos e idosos tenham sido os que mais frequentemente manifestaram alterações clínicas ou histológicas que permitiram o diagnóstico da forma neurológica da doença, ou seja, 94,5% e 93,8% respectivamente, filhotes apresentaram um quadro neurológico em 87,5% dos casos, isto é, em uma porcentagem também muito alta de casos.

A manifestação clínica da cinomose varia dependendo da virulência da cepa, da idade e do perfil imunológico do cão (Amude et al. 2006, Greene & Appel 2006). Mais de 50% das infecções pelo vírus da cinomose são subclínicas ou com sinais clínicos moderados, como apatia, diminuição do apetite

te, febre, desidratação, secreção oculonasal serosa a mucopurulenta, tosse, estertores pulmonares, vômito e diarreia que podem ser as primeiras alterações observadas nos cães infectados (Appel & Summers 1999, Greene & Appel 2006).

Diversos sinais neurológicos são associados à infecção pelo vírus da cinomose e sua manifestação varia de acordo com a área do SNC afetada (Greene & Appel 2006). Em muitos casos o vírus atinge o SNC e, num primeiro momento, pode não causar sinais neurológicos (Moro et al. 2004). A doença clínica difere de acordo com a idade e a imunocompetência do cão (Fenner 2004) e os sinais podem ser agudos ou crônicos, e são invariavelmente progressivos (Chrisman 1985, Greene & Appel 2006). Os cães infectados podem sofrer lesão direta no SNC induzida pelo vírus ou lesão indireta e tardia devido à imunidade desenvolvida (Swango 1997, Fenner 2004).

Mioclonia foi o sinal neurológico mais prevalente nos cães deste estudo, relatada em 38,4% dos cães afetados. A mioclonia por cinomose foi identificada e descrita em 1862, quando foi denominada coréia e síndrome do espasmo flexor (Lorenz & Kornegay 2006) e é caracterizada por contrações musculares involuntárias repetitivas e rítmicas que podem estar presentes sem qualquer outra manifestação clínica. Frequentemente, a mioclonia é restrita ao grupo muscular flexor de um membro, mas também pode ocorrer em combinações de grupos musculares em mais de um membro, nos músculos faciais ou nos músculos da mastigação (Fenner 2004, Chrisman et al. 2005, Lorenz & Kornegay 2006). A fisiopatogenia da mioclonia na cinomose não está completamente esclarecida (Amude et al. 2006). Estudos experimentais demonstraram que a anormalidade ocorre na medula espinhal ou no tronco encefálico dentro de circuitos neurais intrínsecos (Lorenz & Kornegay 2006), e uma lesão nos núcleos basais pode funcionar como um marca-passo na medula espinhal ou no tronco encefálico e iniciar a mioclonia (Summers et al. 1995, Amude et al. 2006). Outras entidades clinicopatológicas descritas em cães podem cursar com mioclonia, todas raras e algumas restritas a determinadas raças (Fenner 2004, Amude et al. 2006, Lorenz & Kornegay 2006), no entanto, a cinomose sempre deve ser considerada a primeira opção no estabelecimento dos diagnósticos diferenciais frente a um cão com mioclonia.

As lesões associadas ao vírus da cinomose no SNC são divididas em três síndromes clínicas relacionadas diretamente com a faixa etária: encefalomielite dos cães jovens, encefalomielite multifocal dos cães adultos e encefalite dos cães idosos. A encefalomielite dos cães jovens é a forma mais comum da infecção e constitui-se em doença neurológica aguda geralmente precedida por ou concomitante com manifestação clínica sistêmica (Graça & Figuera 2003, Amude et al. 2006). Nessa fase da doença, alterações inflamatórias são mínimas e isso provavelmente deve-se à imunossupressão causada pelo vírus (Koutinas et al. 2002, Greene & Appel 2006). A principal lesão observada é a desmielinização, que pode ocorrer por dano direto ou indireto do vírus aos oligodendrócitos, injúria dirigida aos astrócitos ou ainda reações imunes associadas à persistência do vírus que contribuem para lesão adicional da mielina (Moro et al. 2004, Greene & Appel 2006). Na realidade, o mecanismo da desmielinização na cinomose ain-

da não foi completamente elucidado e estudos recentes mostram que a apoptose de astrócitos e neurônios pode participar desse processo (Moro et al. 2004). À semelhança do que é descrito por outros autores, desmielinização ocorreu em 88,4% dos casos que afetaram os filhotes. Entretanto, inflamação do encéfalo, vista como manguitos perivasculares, ocorreu em 51,6% dos casos, uma frequência no que se refere à inflamação não muito diferente da observada em cães adultos (58,7%).

A encefalomielite multifocal dos cães adultos e a encefalite dos cães idosos são síndromes clínicas de baixa incidência e os sinais sistêmicos na maioria das vezes estão ausentes (Amude et al. 2006). Na encefalomielite multifocal dos cães adultos ocorre inflamação associada à desmielinização secundária à persistência do vírus (Fenner 2004, Greene & Appel 2006). Necrose laminar cortical e malacia da substância branca podem ser observadas nessa forma da doença (Lisiak & Vandeveldt 1979, Graça & Figuera 2003). Os achados histopatológicos descritos aqui sustentam essas afirmações, já que 51,2% dos casos de cinomose em cães adultos cursaram com uma associação de lesões inflamatórias e desmielinização. Entretanto, necrose laminar cortical foi mais frequente em filhotes do que em adultos (3,5% versus 1,7%) e malacia da substância branca teve ocorrência muito semelhante em filhotes e adultos (20,1% versus 23,8%). A encefalite dos cães idosos parece ser uma variante da infecção crônica pelo vírus da cinomose, relacionada com tentativas do organismo em eliminar o vírus do SNC (Fenner 2004, Greene & Appel 2006) e ocorre em cães infectados subclínicamente na ausência de fontes externas de reinfecção (Axthelm & Krakowka 1998).

Outro fator que influencia no tipo de lesão no SNC é a cepa viral. Algumas cepas apresentam tropismo pelos neurônios e causam necrose laminar cortical, outras têm tropismo pelos astrócitos e oligodendrócitos e causam desmielinização e outras causam infecções crônicas persistentes no SNC (Koutinas et al. 2002, Fenner 2004).

Esses achados demonstram que a diferença entre o tipo de lesão desenvolvida por filhotes e adultos pode ser tênue, e que embora possa haver maior frequência de desmielinização em filhotes deve-se levar em consideração que filhotes também desenvolvem lesões mais crônicas, assim como cães adultos podem desenvolver lesões mais agudas.

Além das infecções bacterianas secundárias comumente observadas em cães com cinomose, outras co-infecções causadas pela imunossupressão pelo vírus da cinomose são descritas na literatura, entre elas estão a toxoplasmose (Seibold & Hoerlein 1955, Koutinas et al. 2002, Moretti et al. 2002), a criptosporidiose (Fukushima & Helman 1984, Turnwald et al. 1988), a infecção pelo adenovírus canino tipo II (Stookey et al. 1972) e pelo parvovírus canino (Headley & Saito 2003) e também infecções por micoplasmas e coccídios (Swango 1997). Afora as infecções causadas por bactérias, a co-infecção mais frequentemente observada nos 620 casos aqui descritos foi a toxoplasmose, entretanto; dos cinco casos em que ocorreu, em apenas um havia lesões associadas a essa doença no encéfalo.

REFERÊNCIAS

- Amude A.M., Carvalho G.A., Balarin A.R.S., Arias M.V.B., Reis A.C.F., Alfieri A.A. & Alfieri A.F. 2006. Encefalomielite pelo vírus da cinomose canina em cães sem sinais sistêmicos da doença - estudos preliminares em três casos. *Clín. Vet.*, São Paulo, 60:60-66.
- Appel M.J.G. & Summers B.A. 1999. Canine distemper: current status. In: Carmichael L.E. (ed.), *Recent Advances in Canine Infectious Diseases*. Disponível na internet: <http://www.ivis.org>
- Axthelm M.K. & Krakowka S. 1998. Experimental old dog encephalitis (ODE) in a gnotobiotic dog. *Vet. Pathol.* 35:527-534.
- Chrisman C.L. 1985. *Neurologia dos pequenos animais*. Roca, São Paulo. 432p.
- Chrisman C., Mariani C., Platt S. & Clemmons R. 2005. *Neurologia para o clínico de pequenos animais*. Roca, São Paulo. 336p.
- Fenner W.R. 2004. Doenças do cérebro, p.586-638. In: Ettinger S.J. & Feldman E.C. (ed.), *Tratado de Medicina Interna Veterinária: doenças do cão e do gato*. 5ª ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. 2156p.
- Fukushima K. & Helman R.G. 1984. Cryptosporidiosis in a pup with distemper. *Vet. Pathol.* 21:247-248.
- Goldberg S.A. & Volgenau R.H. 1925. A clinical and pathological study of the nervous form of canine distemper. *Cornell Vet.* 15:181-202.
- Goldston R.T. & Hoskins J.D. 1999. *Geriatrics e Gerontologia em Cães e Gatos*. Roca, São Paulo. 551p.
- Graça D.L. & Figuera R.A. 2003. Enfermidades virais, p.604-610. In: Pellegrino F., Suraniti A. & Garibaldi L. (ed.), *El Libro de Neurologia para la Practica Clinica*. Inter-Médica, Buenos Aires. 708p.
- Greene C.E. & Appel M.J. 2006. Canine Distemper, p.25-41. In: Greene C.E. (ed.), *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. 3th ed. Elsevier, St Louis. 1387p.
- Gröne A., Engelhardt P. & Zurbriggen A. 2003. Canine distemper virus infection: proliferation on canine footpad keratinocytes. *Vet. Pathol.* 40:574-578.
- Headley S.A. & Graça D.L. 2000. Canine distemper: epidemiological findings of 250 cases. *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.* 37:136-140.
- Headley S.A. & Saito T.B. 2003. Simultaneous canine distemper encephalitis and canine parvovirus infection with distemper-associated cardiac necrosis in a pup. *Ciência Rural, Santa Maria*, 33:1149-1151.
- Hoskins J.D. 1993. *Pediatria Veterinária*. Manole, São Paulo. 605p.
- James H. & Gillespie V.M.D. 1958. Some research contributions on canine distemper. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 15:534-537.
- Koutinas A.F., Baumgartner W., Tontis D., Polizopoulou Z., Saridomichelakis M.N. & Lekkas S. 2004. Histopathology and immunohistochemistry of canine distemper virus-induced footpad hyperkeratosis (Hard pad disease) in dogs with natural canine distemper. *Vet. Pathol.* 41:2-9.
- Koutinas A.F., Polizopoulou Z.S., Baumgaertner W., Lekkas S. & Kontos V. 2002. Relation of clinical signs to pathological changes in 19 cases of canine distemper encephalomyelitis. *J. Comp. Path.* 126:47-56.
- Lauder I.M., Martini W.B., Gordon E.B., Lawson D.D., Campbell R.S.F. & Watrach A.M. 1954. A survey of canine distemper. *Vet. Rec.* 66:607-611.
- Lisiak J.A. & Vandavelde M. 1979. Polioencephalomalacia associated with canine distemper virus infection. *Vet. Pathol.* 16:650-660.
- Lorenz M.D. & Kornegay J.N. 2006. *Neurologia Veterinária*. 4ª ed. Manole, São Paulo. 467p.
- Moretti L.A., Ueno T.E., Ribeiro M.G., Aguiar D.M., Paes A.C., Pezerico S.B. & Silva A.V. 2002. Toxoplasmose em cães co-infectados com o vírus da cinomose. *Semina, Londrina*, 23:85-91.
- Moro L., Alves C.M., Santos F.G.A., Martins A.S. & Vasconcelos A.C. 2004. Apoptose na desmielinização da cinomose canina: revisão de literatura. *Biosci. J.* 20:171-178.
- Norris J.M., Krockenberger M.B., Baird A.A. & Knudsen G. 2006. Canine distemper: re-emergence of an old enemy. *Aust. Vet. J.* 84:362-363.
- Seibold H.R. & Hoerlein B.F. 1955. Subclinical canine distemper with renal toxoplasmosis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 127:226-228.
- Stookey J.L., VanZwieten M.J. & Whitney G.D. 1972. Dual viral infection in two dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 161:1117-1121.
- Summers B.A., Cummings J.F. & de Lahunta A. 1995. *Veterinary Neuro-pathology*. Mosby, St Louis. 527p.
- Swango L.J. 1997. Moléstias virais caninas, p.573-588. In: Ettinger S.J. & Feldman E.C. (ed.), *Tratado de Medicina Interna Veterinária: doenças do cão e do gato*. 4ª ed. Manole, São Paulo. 3020p.
- Turnwald G.H., Barta O., Taylor W., Kreeger J., Coleman S.U. & Pourciau S.S. 1988. Cryptosporidiosis associated with immunosuppression attributable to distemper in a pup. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 192:79-81.