

CINOMOSE CANINA – REVISÃO DE LITERATURA

[Canine distemper – review of literature]

Danieli Brolo Martins*, Sonia Terezinha dos Anjos Lopes, Raqueli Teresinha França

Departamento de Clínica de Pequenos Animais, Laboratório de Patologia Clínica Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS.

RESUMO - A cinomose canina, enfermidade viral multissistêmica e altamente contagiosa, é mundialmente importante para os cães domésticos. No Brasil, milhares de cães morrem todo o ano, e em outros países a doença é considerada uma ameaça constante, seja pelo risco de causar extinção de espécies silvestres ou pelo valor econômico de animais produtores de pele. Por sua alta relevância e incidência, tanto de animais domésticos quanto selvagens, esta revisão pretende abordar aspectos relacionados à cinomose canina, como seu histórico, grupos de risco, fontes de infecção, sinais clínicos, falhas vacinais, dados epidemiológicos brasileiros, métodos de diagnóstico e envolvimento desta com doenças humanas. A compreensão da cinomose canina é necessária para o aprimoramento de medidas de prevenção e controle da doença.

Palavras-Chave: Vírus, *Morbilivírus*, canídeos, vigilância epidemiológica, reservatórios.

ABSTRACT - Canine distemper is a highly very contagious and multissitemic viral disease, very important for the dog population in all over the world. In Brazil, many dogs die each year and in other countries this disease is considered a constant threat. Canine distemper has been implicated as the cause of several declines in carnivore populations and also can affect some economic parameters related to the susceptible farmed fur animals. For its high relevancy and incidence in animals, domestic or wildlife, this paper reviews the historic, risk groups, infection sources, vaccines failures, Brazilian epidemiological data, diagnostic methods and the link between canine distemper and human diseases. Because canine distemper has become an emerging disease, and the knowledge about it is necessary for the improvement in the prevention and control of the disease.

Keywords: Virus, *Morbilivirus*, canids, epidemiological surveillance, reservoir.

INTRODUÇÃO

A cinomose canina, enfermidade multissistêmica, é causada por um *Morbilivirus*, da família Paramyxoviridae. É uma doença infecciosa mundialmente importante para os cães domésticos (*Canis familiaris*) e apresenta alta morbidade (Greene & Appel, 2006; Kapil et al., 2008). O número de casos parece ter aumentado nas últimas décadas, mesmo em populações de animais vacinados, com inúmeros surtos de proporções alarmantes (Van De Bilt et al., 2002; Martella et al., 2008).

Nos países em que a cinomose é endêmica, como no Brasil, milhares de cães morrerem todo o ano (Headley & Graça, 2000). Ainda, há locais onde a enfermidade está aparentemente controlada, mas que sofrem com o aparecimento de surtos esporádicos, como alguns países desenvolvidos da Europa,

América do Norte e Oceania (Blixenkrone-Moller et al., 1993; Ek-Kommonen et al., 1997; Jozwik & Frimus, 2002; Maes et al., 2003; Norris et al., 2006). Muitos países têm encarado esta enfermidade como um risco econômico em potencial, por exemplo, a Finlândia, grande produtora de pele de animais como a raposa e o mink (Rikula et al., 2001). Também é indispensável citar que a cinomose pode ser um dos fatores colaboradores da possível extinção de alguns animais selvagens, já que o vírus é altamente fatal para tais espécies, como ocorre em alguns parques africanos (Van De Bilt et al., 2002).

No entanto, a escassez de estudos epidemiológicos e, conseqüentemente de informações sobre a ocorrência dessa infecção, dificulta a adoção de novos métodos de controle contra a doença (Martino et al., 2004; Dezengrini, 2006). Desta forma, a cinomose canina começa a ser encarada com uma enfermidade emergente (Martino et al., 2004), e o

* Autor para correspondência. E-mail: doggycatz@yahoo.com.br.

seu entendimento torna-se necessário para o aprimoramento de medidas que impeçam o avanço desta enfermidade nas populações de canídeos, tanto domésticos quanto selvagens. Por isso, esta revisão pretende abordar aspectos relacionados à cinomose canina, como seu histórico, grupos de risco, fontes de infecção, sinais clínicos, falhas vacinais, dados epidemiológicos brasileiros, métodos de diagnóstico e envolvimento com enfermidades humanas.

HISTÓRICO

Há relatos bem descritos sobre a cinomose canina que datam de 1746 na América do Sul. Anos mais tarde, em meados de 1760 a doença foi descrita na Espanha, seguida de Inglaterra, Itália e Rússia. Em 1763, cerca de 900 cães morreram em um único dia em Madri. Somente em 1853, surgiu a teoria de que a cinomose dos cães poderia ter sido importada do Peru para a Europa, com entrada inicial feita por colonizadores espanhóis no século XVII (Blancou, 2004).

O agente causador da doença foi isolado pela primeira vez no início do século XX (Carré, 1905). Logo depois, também foi relatado em outros animais (Dunkin & Laidlaw, 1926; Armstrong & Anthony, 1942; Cabasso et al., 1956) e atualmente, continua sendo descoberto em novas espécies (Harder & Osterhaus, 1997).

ESPÉCIES SUSCEPTÍVEIS

O vírus da Cinomose Canina (VCC) possui um largo espectro de hospedeiros, sendo capaz de acometer diversas espécies de mamíferos (Greene & Appel, 2006), representando um sério risco a vida destes animais (Pomeroy et al., 2008). Além dos cães, que servem como principal reservatório do vírus e fonte de infecção para outros animais, a cinomose pode ocorrer em outros membros da ordem Carnívora (Greene & Appel, 2006).

São susceptíveis os membros das famílias Canidae (raposas – *Vulpes vulpes*, lobos-guará – *Chrysocyon brachyurus*, dingos - *Canis dingo*), Felidae (leões – *Panthera leo*, leopardos – *Panthera pardus japonensis*, tigres – *Panthera tigris*, jaguares – *Panthera onca*), Mustelidae (ferrets – *Mustela putorius furo*, texugos – *Meles meles*), Hyaenidae (hienas – *Crocuta crocuta*), Procyonidae (racoons – *Procyon lotor* e *Nyctereutes procyonoides*), Ursidae (urso panda – *Ailuropoda melanoleuca*), Ailuridae (panda vermelho – *Ailurus fulgens*) e Viverridae (civetás – *Paguma larvata*) e Phocidae (focas –

Phoca vitulina) (Keymer & Epps, 1969; Machida et al., 1993; Haas et al., 1996; Harder et al., 1996; Deem et al., 2000; Maia et al., 2002; Silva et al., 2007; Diaz-Figueroa & Smith, 2007). As ordens primata (família Cercopithecidae, macacos do velho mundo – *Macaca fuscata*) e artiodactyla (família Tayassuidae (pecari de colar – *Pecari tajacu*) também são vulneráveis a infecção natural da doença (Yoshikawa et al., 1989; Appel et al., 1991). Gatos e porcos domésticos têm sido infectados somente de maneira experimental, e por isso, não são considerados grupos de risco (Appel et al., 1974).

O VCC pode diminuir de forma significativa o número de indivíduos nas populações de carnívoros, tanto domésticos quanto selvagens (Young, 1984). A morbidade e a mortalidade causadas pelo vírus podem variar em intensidade dependendo da espécie, resultando desde uma infecção inaparente ou mesmo apresentando altos índices de mortalidade (Greene & Appel, 2006).

Os ferrets são extremamente sensíveis ao VCC, com graus de morbidade e mortalidade podem chegar próximos a 100% (Davidson, 1986; Diaz-Figueroa & Smith, 2007). Em racoons (*Nyctereutes procyonoides*) os surtos podem ter longa duração, aproximadamente três meses, o que facilita a disseminação viral e aumenta o número de mortes, chegando a 70% da população local, incluindo jovens e adultos (Machida et al., 1993). Em 1996, Roelke-Parker et al. relataram um surto, em um parque nacional africano, de cinomose canina onde 85% dos leões apresentaram anticorpos contra o VCC, e 35% desses vieram a óbito. Ainda é importante destacar que a morbidade do surto espalhou-se para outros parques africanos, acometendo uma variedade ainda maior de animais.

A cinomose canina também é suspeita de ser a responsável por uma séria doença que vem acometendo os lobos do Alaska (Salb et al., 2008). Em cães o grau de mortalidade induzido pela cinomose canina só fica atrás dos números apresentados pela raiva dos cães, os índices vão desde 30% a 70%. Podendo ainda, existir animais portadores principalmente no meio selvagem (Greene & Appel, 2006; Ek-Kommonen et al., 1997). Em estudo de soroneutralização (SN) realizado na Espanha, houve um alto grau de contato entre o VCC e a população de canídeos selvagens daquele país, perfazendo índices de prevalência de anticorpos que podem chegar a 24,3% em lobos e 17,1% em raposas (Sobrinho et al., 2008).

Episódios recentes de surtos demonstram que pequenas populações de espécies ameaçadas podem

se extinguir rapidamente quando afetadas pela cinomose canina. A taxa de mortalidade varia entre os táxons, podendo alcançar cerca de 80% em epidemias, dependendo da espécie e da imunocompetência dos hospedeiros (Harder & Osterhaus, 1997). A enfermidade é um dos fatores que mais tem contribuído para o desaparecimento dos poucos exemplares de cães selvagens africanos (*Lycaon pictus*) que ainda restam (Van De Bilt et al., 2002).

FONTES DE INFECÇÃO E SINAIS CLÍNICOS

A primeira transmissão experimental foi em 1844, onde Karle escovou os lábios de cães jovens com os fluidos emitidos por animais doentes (Blancou, 2004). Os animais acometidos pela cinomose canina expõem o agente nas excreções corporais, como urina, fezes, saliva, placenta e secreção respiratória, podendo ou não apresentar sinais clínicos, tornando-se importantes na cadeia epidemiológica da doença como fonte de contaminação para animais saudáveis (Appel, 1987; Appel & Summers, 1995; Amude et al., 2006; Saito et al., 2006; Negrão et al., 2007).

Os sinais clínicos ocorrem em média sete dias após o

contato inicial (Appel, 1987). Os sinais sistêmicos podem incluir diarreia, febre, emese, hiporexia, anorexia, tenesmo, secreção nasal, tosse, dispnéia, apatia e ceratoconjuntivite seca (Figura 1) (Greene & Appel, 2006). Dentre os sinais neurológicos, incluem-se mioclonia, convulsão, rigidez cervical, hiperestesia, tremores musculares, paresia, paralisia, ataxia, mudanças comportamentais, depressão e desorientação (Negrão et al., 2007).

FALHAS VACINAIS

A doença tem sido controlada com o uso de vacinas com vírus atenuado, porém alguns cães têm apresentado sinais típicos da doença dentro de uma população canina já vacinada, em vários lugares do mundo (Blixenkron-Moller et al., 1993; Ek-Kommonen et al., 1997), uma vez que as vacinas atualmente utilizadas não induzem a uma imunidade absoluta. A vacina contra a cinomose canina ainda é o melhor método para redução do risco de aparecimento da enfermidade. A ausência de vacinação pode aumentar em torno de 100 vezes a ocorrência da doença numa população canina (Patronek et al., 1995; Borba et al., 2002). Quase



Figura 1 – Cinomose canina. Cão, sem raça definida (SRD), seis meses de idade, com sinais clínicos compatíveis com a doença, incluindo severa ceratoconjuntivite seca.

metade dos cães recém-nascidos e/ou inadequadamente vacinados morre ao entrar em contato com o vírus pela primeira vez e desta forma, não apresentarem títulos adequados de anticorpos neutralizantes contra o agente (Appel, 1969).

Apesar da vacina contra o VCC ter sido desenvolvida para os cães domésticos em 1950, seu uso limitado em certas regiões do planeta atua como um dos fatores determinantes da manutenção da doença em muitas populações (Barrett, 1994). Pode-se citar também que alguns tipos de vacina utilizam vírus vivo atenuado, na tentativa de evocar uma melhor resposta imunológica, o que pode incitar, entretanto, o aparecimento da doença e a morte de animais. Ainda há casos de falha vacinal, que incluem desde problemas na aplicação, refrigeração incorreta, ineficácia da vacina e resposta imune antiviral inadequada, imunocomprometimento do cão por parasitas internos, estresse, anulação da vacina por anticorpos maternos (filhotes vacinados precocemente), entre outros (Van De Bilt et al., 2002; Jozwik & Frimus, 2002).

Outro item relevante é que algumas paramixovirose, como o VCC, possuem uma diversidade genética relativamente constante (Pomeroy et al., 2008), o que pode reduzir o valor protetor de vacinas feitas com cepas antigas (Jozwik & Frimus, 2002). A possibilidade da existência de novas variantes virais abre caminho para a expansão do VCC para novos hospedeiros, desafiando assim, a eficiência das vacinas atuais (Harder & Osterhaus, 1997). A resposta imune depende não só do hospedeiro, mas também da cepa viral (Appel, 1987).

Estudos sorológicos e filogenéticos têm sido feitos para averiguar a homologia das cepas virais entre as diferentes espécies acometidas pela cinomose, ou animais de uma mesma espécie, porém de áreas geográficas distintas. Testes realizados em amostras de VCC presentes em surtos ocorridos na década de 1990 na África sugerem que uma única cepa foi capaz de causar a morte de diferentes tipos de animais e ser transmitida entre cães domésticos e carnívoros selvagens (Cleaveland et al., 2000).

Todavia, outro estudo em quatro estados dos Estados Unidos (EUA), constatou dois grupos genéticos distintos de cepas virais circulantes em cães americanos. O grupo maior apresentou similaridade genética com a linhagem silvestre européia, enquanto que o grupo menor apresentou relação genética com a linhagem da cepa ártica do VCC (Kapil et al., 2008). Outra pesquisa encontrou cepas circulantes em cães dos EUA bastante similares geneticamente as amostras encontradas em focas e

um panda da China, além da presença de duas cepas de VCC ainda não descritas no continente americano (Pardo et al., 2005). Isto é um fato relevante, uma vez que as cepas presentes nas vacinas disponíveis atualmente são feitas com linhagens virais antigas de VCC (Kapil et al., 2008; Pardo et al., 2005).

Assim, o aumento da vigilância epidemiológica é indispensável para a identificação de novas variantes do VCC (Martella et al., 2008; Schmidt et al., 2004) e conseqüente fabricação de vacinas mais eficazes. O que poderia evitar, em parte, a repetição de surtos da enfermidade em cães, como os que ocorreram na Dinamarca (Blixenkronne-Moller et al., 1993), na Finlândia (Ek-Kommonen et al., 1997), Polônia (Jozwik & Frimus, 2002), EUA (Mae et al., 2003; Patronek et al., 1995) e Austrália (Norris et al., 2006).

O seqüenciamento genético e a análise filogenética subsequente são métodos que não somente indicam a relação de evolução entre amostras coletadas de diferentes regiões geográficas, mas também ajuda a compreender as diferenças antigênicas entre diferentes amostras biológicas (Bellini et al., 1986; Sharma et al., 1992). No Brasil, a primeira análise filogenética baseada na seqüência parcial do gene N do VCC, demonstrou a presença de quatro grupos genéticos principais. Assim, foi possível ter acesso, em parte, a diversidade genética molecular das cepas do VCC circulantes no país (Castilho et al., 2007).

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS BRASILEIROS

Estima-se que o grau de infecção seja significativamente maior que o grau de doença, e que acima de 50% das infecções em cães domésticos possam ser subclínicas (Greene & Appel, 2006). Filhotes e cães jovens são mais acometidos pela cinomose canina, contudo a faixa etária entre os três a seis meses apresenta maior número de casos (Jozwik & Frimus, 2002; Norris et al., 2006).

Em estudo brasileiro, realizado na região de Santa Maria (RS) entre os anos de 1985 a 1997, 62,8% dos cães diagnosticados com cinomose tinham entre zero a um ano e cinco meses, 14,8% entre um ano e seis meses a três anos, 16% entre três anos e um mês a seis anos, e 6,4% acima de seis anos (Headley & Graça, 2000). Ainda na mesma cidade, outra pesquisa retrospectiva entre os anos de 1965 a 2006 verificou que 45,9% dos cães eram filhotes, 51,4% adultos e 2,7% foram considerados idosos (Silva et al., 2007).

Pesquisas têm indicado maior incidência da doença em épocas de temperatura mais baixa (Headley &

Graça, 2000; Borba et al., 2002; Martino et al., 2004). Não há predileção sexual nem racial pelo vírus (Patronek et al., 1995; Headley & Graça, 2000; Borba et al., 2002). Os cães sem raça definida (SRD) parecem liderar as estatísticas da doença quando comparado às diferentes raças caninas, entretanto, este fato pode ser explicado, por este grupo ser extremamente representativo no Brasil (Headley & Graça, 2000). Cães de rua parecem ser mais susceptíveis que cães domiciliados, já que geralmente apresentam títulos baixos de anticorpos contra o vírus, não recebem cuidados e apresentam maior chance de entrar em contato com partículas virais provenientes de outros cães já contaminados (Borba et al., 2002).

Em pesquisa realizada nas cidades de Novo Hamburgo e Porto Alegre (RS) sobre a presença de anticorpos neutralizantes contra o VCC observou-se que a maioria dos cães examinados, provenientes dos canis municipais destas cidades, não teve contato prévio com o vírus, seja por infecção natural ou imunização prévia. O baixo índice de prevalência de anticorpos em ambos os grupos demonstra uma alta suscetibilidade destes animais ao vírus, indicando risco de surto da doença, por tratar-se de canis (Hartmann et al., 2007).

Todavia, outro estudo sorológico realizado com cães de rua de Porto Alegre indicou 21,1% de amostras positivas para a cepa *Rockborn* e 5,7% de positividade para a cepa *Snyder Hill* (Schmidt et al., 2004). De forma semelhante, encontrou-se 21,1% de taxa de soropositividade para a cepa vacinal do *Rockborn* em diferentes bairros do município de Santa Maria (RS). Observou-se que a distribuição dos títulos para o vírus foi irregular entre os 14 bairros estudados. Contudo, o inquérito sorológico revelou a presença circulante ativa do VCC nessas populações (Dezengrini, 2006), pois os títulos persistem por até três meses em cães expostos a amostra virulenta (Appel, 1987).

Levantamentos realizados no Parque Nacional da Serra do Cipó (MG) apresentaram baixa prevalência dos títulos de SN em canídeos silvestres. Contudo, os caninos domiciliados da região tiveram 65,7% de amostras positivas, com titulação considerada alta. A baixa prevalência de anticorpos para a cinomose em canídeos silvestres, somada a elevada prevalência em cães domésticos encontrada naquela localidade, revelou infecções recentes nos caninos e um cenário alarmante, pois apesar da taxa de contato ser provavelmente alta entre os dois grupos, os canídeos silvestres da região não demonstraram títulos de anticorpos protetores para o VCC (Curi, 2005). De

forma semelhante, outra pesquisa (Courtenay et al., 2001) não apontou evidências da infecção por este vírus acometendo raposas da Amazônia brasileira. Porém, o intenso contato com habitats frequentados por cães, e conseqüentemente, fontes de infecção, potencializa a probabilidade de disseminação da doença.

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

O diagnóstico clínico, realizado com base no exame físico, anamnese e exames complementares, às vezes, é inconclusivo (Amude et al., 2007). Entretanto, diversos testes mais específicos podem ser usados para o diagnóstico da doença. Cães que se recuperam da infecção são provavelmente imunes por toda sua vida, e resistem à exposição ao vírus virulento após sete anos em isolamento. A demonstração por testes sorológicos de anticorpos anti-VCC indica infecção recente (Appel, 1987).

Dentre os testes para se pesquisar a enfermidade é possível citar o histopatológico (Headley & Graça, 2000; Silva et al., 2007; Yu et al., 2001), a soroneutralização (Dezengrini, 2006; Hartmann et al., 2007), a imunistoquímica (Van De Bilt et al., 2002; Liang et al., 2007), a reação em cadeia de polimerase da transcriptase reversa (RT-PCR) (Amude et al., 2006; Saito et al., 2006; Negrão et al., 2007), o ELISA (Blixenkronne-Moller et al., 1993), a imunofluorescência (Ek-Kommonen et al., 1997) e o isolamento viral a partir de cultura celular (Amude et al., 2007; Appel et al., 1992).

Outro método passível de ser utilizado é a pesquisa de corpúsculos de Lentz (Figura 2), presentes em células como hemácias e leucócitos, observadas no esfregaço sangüíneo durante a realização do hemograma. Por ser encontrada na fase de viremia da cinomose, apesar da baixa freqüência, esta inclusão é considerada uma ferramenta de diagnóstico precoce (Feldman et al., 2000; Silva et al., 2005).

CINOMOSE CANINA É UMA ZOONOSE?

Não há evidência definitiva da infecção obtida naturalmente pelo VCC em seres humanos, apesar da infecção experimental assintomática já ter sido descrita (Nicolle, 1931). Também já foi relatada a presença de encefalite causada por este agente em primatas não-humanos, de forma experimental ou natural (Yoshikawa et al., 1989; Matsubara et al., 1985).

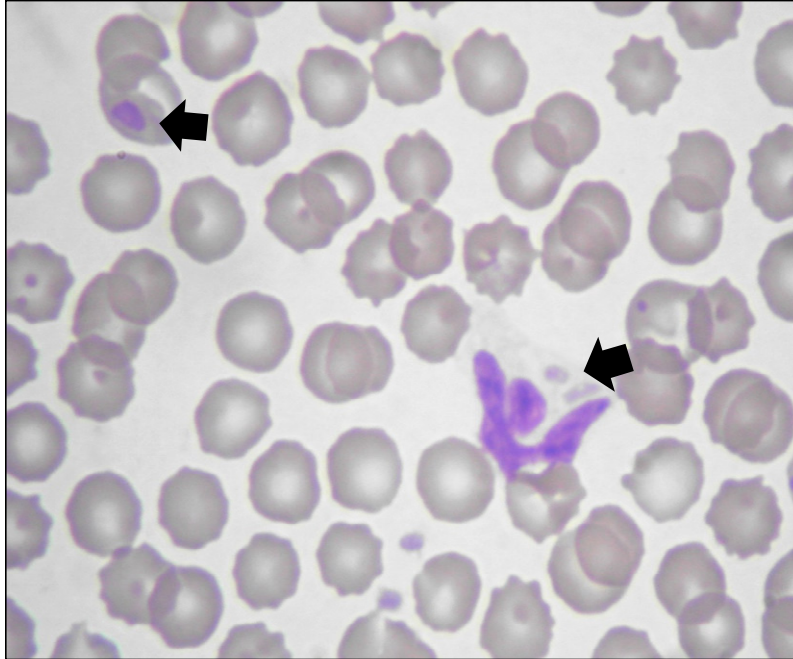


Figura 2 – Cinomose canina. Esfregaço sanguíneo de canino, exibindo inclusões patognomônicas da cinomose (Corpúsculos de Lentz) (setas escuras) em hemácia e neutrófilo (Panótico Rápido, 1000x).

Têm-se sugerido que algumas doenças neuroendócrinas do homem possam estar relacionadas a infecções virais, tais como o VCC. Em trabalho realizado com camundongos infectados experimentalmente com VCC, houve alteração da atividade hipotalâmica, e conseqüentemente, do papel exercido pela leptina, induzindo estes animais à obesidade (Bernard et al., 1999). Alguns estudos têm sugerido o VCC como agente promotor de algumas doenças no homem, como a esclerose múltipla (Summers & Appel, 1994; Sips et al., 2007), doença de Paget (Mee & Sharpe, 1993; Selby et al., 2006) e na panencefalite esclerosante subaguda (Gorman et al., 1980).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A cinomose canina é uma doença endêmica no Brasil. No entanto, tem se tornado emergente em países que por anos controlaram o aparecimento da doença. Isto se deve em parte, a grande variabilidade genética do vírus, que faz com que este alcance um vasto número de novos hospedeiros. Este fato, também coloca em dúvida a eficiência de vacinas desenvolvidas com cepas que com o passar do tempo não se encontram mais circulantes no ambiente. Por

isso, a vigilância epidemiológica é indispensável para a identificação de novas variantes do VCC, o que auxiliaria na fabricação de vacinas mais efetivas e, conseqüentemente, evitaria diversos surtos tanto em animais domésticos, selvagens ou de valor econômico. Além disso, maiores estudos sobre este vírus poderão auxiliar no entendimento de algumas patologias existentes na espécie humana. Assim, o amplo conhecimento da cinomose canina é fundamental para o desenvolvimento de medidas de prevenção e controle da doença.

REFERÊNCIAS

- Amude A.M., Alfieri A.A. & Alfieri A.F. 2006. *Antemorten* diagnosis of CDV infection by RT-PCR in distemper dogs with neurological deficits without the typical clinical presentation. *Vet. Res. Commun.* 30:679-687.
- Amude A.M., Carvalho G.A., Alfieri A.A. & Alfieri A.F. 2007. Virus isolation and molecular characterization of canine distemper virus by RT-PCR from a mature dog with multifocal encephalomyelitis. *Braz. J. Microbiol.* 38:354-356.
- Appel M.J.G. 1987. Canine distemper virus. In: *Virus Infections of Carnivores*. Elsevier: Amsterdam, p.133-159.
- Appel M.J.G. 1969. Pathogenesis of canine distemper. *Am. J. Vet. Res.* 30:1167-1182.

- Appel M.J.G., Pearce-Kelling S. & Summers B.A. 1992. Dog lymphocyte cultures facilitate the isolation and growth of virulent canine distemper virus. *J. Vet. Diagn. Invest.* 4:258-263.
- Appel M.J.G., Reggiardo C., Summers B.A., Pearce-Kelling S., Maré C.J., Noon T.H., Reed R.E., Shively J.N. & Orvell C. 1991. Canine distemper virus infection and encephalitis in javelinas (*Collared peccaries*). *Arch. Virol.* 119:147-152.
- Appel M.J.G., Sheffy B.E., Percy D.H. & Gaskin J.M. 1974. Canine distemper virus in domesticated cats and pigs. *Am. J. Vet. Res.* 35:803-806.
- Appel M.J.G. & Summers B.A. 1995. Pathogenicity of morbilliviruses for terrestrial carnivores. *Vet. Microbiol.* 44:187-191.
- Armstrong W.H. & Anthony C.H. 1942. An epizootic of canine distemper in a zoological park. *Cornell Vet.* 32:286-288.
- Barrett T. 1994. Rinderpest and distemper viruses. In: Webster R.G. & Granoff A. *Encyclopedia of Virology*. Academic Press, New York, p.1260-1269.
- Bellini W.J., Englund G., Richardson C.D., Rozenblatt S. & Lazzarini R.A. 1986. Matrix genes of measles virus and canine distemper virus: cloning, nucleotide sequences, and deduced amino acid sequences. *J. Virol.* 58:408-416.
- Bernard A., Cohen R., Khuth S.T., Vedrine B., Verlaeten O., Akaoka H., Giraudon P. & Belin M.F. 1999. Alteration of the leptin network in late morbid obesity induced in mice by brain infection with canine distemper virus. *J. Virol.* 73:7317-7327.
- Blancou J. 2004. Dog distemper: imported into Europe from South America? *Hist. Med. Vet.* 29(2):35-41.
- Blixenkroner-Moller M., Svansson V., Have P., Orvell C., Appel M., Pedersen I.R., Dietz H.H. & Henriksen P. 1993. Studies on manifestations of canine distemper virus infection in an urban dog population. *Vet. Microbiol.* 37:163-173.
- Borba T.R., Mannigel R.C., Fraport C.K., Headley S.A. & Saito T.B. 2002. Cinomose: dados epidemiológicos Maringá – PR, (1998-2001). *Cesumar* 4:53-56.
- Cabasso V.J., Schroeder C.R. & Stebbins M.R. 1956. Isolation of distemper virus from the South American maned wolf (*Chrysocyon jubatus*). *Vet. Med.* 7:330-332.
- Carré H. 1905. Sur la maladie des jeunes chiens. *C. R. Acad. Sci. Gen.* 140:1489-1491.
- Castilho J.G., Brandão P.E., Camieli Jr P., Oliveira R.N., Macedo C.I., Peixoto Z.M.P., Carrieri M.L. & Kotait I. 2007. Molecular analysis of the N gene of canine distemper virus in dogs in Brazil. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 59:654-659.
- Cleveland S., Appel M.G.J., Chalmers W.S.K., Chillingworth C., Kaare M. & Dye C. 2000. Serological and demographic evidence for domestic dogs as a source of canine distemper virus infection for Serengeti wildlife. *Vet. Microbiol.* 72:217-227.
- Courtenay O., Quinell R.J. & Chalmers W.S.K. 2001. Contact rates between wild and domestic canids: no evidence of parvovirus or canine distemper virus in crab-eating foxes. *Vet. Microbiol.* 81:9-19.
- Curi N.H.A. 2005. Avaliação do estado de saúde e do risco de transmissão de doenças entre canídeos (Mammalia, Carnivora) silvestres e domésticos na região da Serra do Cipó, Minas Gerais: implicações para a conservação. Dissertação (Mestrado em Zoologia de Vertebrados). Programa de Pós-graduação em Zoologia dos Vertebrados, Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG. 100p.
- Davidson M. 1986. Canine distemper, virus infection in the domestic ferret. *Comp. Cont. Educat. Pract. Vet.* 8:448-453.
- Deem S.L., Spelman L.H., Yates R.A. & Montali R.J. 2000. Canine distemper in terrestrial carnivores: a review. *J. Zoo Wildl. Med.* 31:441-451.
- Dezengrini R. 2006. Soroprevalência de infecções víricas em cães de Santa Maria, RS; e seleção e caracterização de linhagens celulares resistentes ao vírus da diarreia viral bovina. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária Preventiva). Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS. 62p.
- Diaz-Figueroa O. & Smith M.O. 2007. Clinical neurology of ferrets. *Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.* 10:759-773.
- Dunkin G.W. & Laidlaw P.P. 1926. Studies in dogs distemper: I. Dog distemper in the ferret. *J. Comp. Pathol. Ther.* 39:201-212.
- Ek-Kommonen C., Sihvonen L., Nuotio L., Pekkanen K. & Rikula U. 1997. Outbreak of canine distemper in vaccinated dogs in Finland. *Vet. Rec.* 141(15):380-383.
- Feldman B.F., Zinkl J.G. & Jain N.C. 2000. Schalm's Veterinary Hematology. 5th ed. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 1344p.
- Gorman N.T., Habicht J. & Lachmann P.J. 1980. Intracerebral synthesis of antibodies to measles and distemper viruses in patients with subacute sclerosing panencephalitis and multiple sclerosis. *Clin. Exp. Immunol.* 39:44-52.
- Greene C.E. & Appel M. 2006. Canine distemper. In: Greene C.E. (ed.) *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. 3rd ed. Elsevier, Amsterdam, p.25-41.
- Haas L., Hofer H., East M., Wohlsein P., Liess B. & Barrett T. 1996. Canine distemper virus infection in Serengeti spotted hyenas. *Vet. Microbiol.* 49:147-152.
- Harder T.C., Kenter M., Vos H., Siebelink K., Huisman W., Van Amerongen G., Orvell C., Barrett T., Appel M.J. & Osterhaus A.D. 1996. Canine distemper virus from diseased large felids: biological properties and phylogenetic relationships. *J. Gen. Virol.* 77:397-405.
- Harder T.C. & Osterhaus A.D.M.E. 1997. Canine distemper virus – a morbillivirus in search of new hosts? *Trends Microbiol.* 5:120-124.
- Hartmann T.L.S., Batista H.B.C.R., Dezen D., Spilki F.R., Franco A.C. & Roehle P.M. 2007. Anticorpos neutralizantes contra os vírus da cinomose e da parainfluenza em cães de canis dos municípios de Novo Hamburgo e Porto Alegre, RS, Brasil. *Ciênc. Rur.* 37:1178-1181.
- Headley S.A. & Graça D.L. 2000. Canine distemper: epidemiological findings of 250 cases. *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.* 37:136-140.
- Jozwik A. & Frimus T. 2002. Natural distemper in vaccinated and unvaccinated dogs in Warsaw. *J. Vet. Med. B Infect. Dis. Vet. Public Health* 49:413-414.
- Kapil S., Allison R.W., Johnston L., Murray B.L., Holland S.,

- Meinkoth J. & Johnson B. 2008. Canine distemper virus strains circulating among North American dogs. *Clin. Vaccine Immunol.* 15:707-712.
- Keymer I.F. & Epps H.B. 1969. Canine distemper in the family Mustelidae. *Vet. Rec.* 85(7):204-205.
- Liang C.T., Chueh L.L., Pang V.F., Zhuo Y.X., Liang S.C., Yu C.K., Chiang H., Lee C.C. & Liu C.H. 2007. A non-biotin polymerized horseradish-peroxidase method for the immunohistochemical diagnosis of canine distemper. *J. Comp. Pathol.* 136:57-64.
- Machida N., Kiryu K., Oh-Ishi K., Kanda E., Izumisawa N. & Nakamura T. 1993. Pathology and epidemiology of canine distemper in raccoon dogs (*Nyctereutes procyonoides*). *J. Comp. Pathol.* 108:383-392.
- Maes R.K., Wise A.G., Fitzgerald S.D., Ramudo A., Kline J., Vilnis A. & Benson C. 2003. A canine distemper outbreak in Alaska: diagnosis and strain characterization using sequence analysis. *J. Vet. Diagn. Invest.* 15:213-220.
- Maia O.B. & Gouveia A.M.G. 2002. Birth and mortality of maned wolves *Chrysocyon brachyurus* (Illiger, 1811) in captivity. *Braz. J. Biol.* 62:25-32.
- Martella V., Elia G. & Buonavoglia C. 2008. Canine distemper virus. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 38:787-797.
- Martino P.E., Montenegro J.L., Preziosi J.A., Venturini C., Bacigalupe D., Stanchi N.O. & Bautista E.L. 2004. Serological survey of selected pathogens of free-ranging foxes in southern Argentina, 1998-2001. *Rev. Sci. Tech. Int. Off. Epiz.* 23:801-806.
- Matsubara Y., Morikawa Y., Yoshikawa Y., Nagashima K. & Yamanouchi K. 1985. Encephalitis induced in non-human primates by canine distemper virus adapted to human neural cells. *Jpn. J. Exp. Med.* 55:99-108.
- Mee A.P. & Sharpe P.T. 1993. Dogs, distemper and Paget's disease. *Bioassays* 15:783-789.
- Negrão F.J., Alfieri A.A. & Alfieri A.F. 2007. Avaliação da urina e de leucócitos como amostras biológicas para a detecção ante mortem do vírus da cinomose canina por RT-PCR em cães naturalmente infectados. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 59:253-257.
- Nicolle C. 1931. La maladie du jeune age des chiens est transmissible expérimentalement a l'homme sous forme inapparente. *Arch. Inst. Pasteur Tunis* 20:312-323.
- 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.
- Pardo I.D., Johnson G.C. & Kleiboeker S.B. 2005. Phylogenetic characterization of canine distemper viruses detected in naturally infected dogs in North America. *J. Clin. Microbiol.* 43:5009-5017.
- Patronek G.J., Glickman L.T., Johnson R. & Emerick T.J. 1995. Canine distemper infection in pet dogs: II. A case-control study of risk factors during a suspect outbreak in Indiana. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 31:230-235.
- Pomeroy L.W., Bjornstad O.N. & Holmes E.C. 2008. The evolutionary and epidemiological dynamics of the paramyxoviridae. *J. Mol. Evol.* 66:98-106.
- Rikula U., Pänkälä L., Jalkanen L. & Sihvonen L. 2001. Distemper vaccination of farmed fur animals in Finland. *Prev. Vet. Med.* 49:125-133.
- Roelke-Parker M.E., Munson L., Packer C., Kock R., Cleaveland S., Carpenter M., O'Brien S., Pospischil A., Hofmann-Lehmann R., Lutz H., Mwamengele G.L.M., Mgasa M.N., Machange G.A., Summers B.A. & Appel M.J.G. 1996. A canine distemper virus epidemic in Serengeti lions (*Panthera leo*). *Nature* 379:441-445.
- Saito T.B., Alfieri A., Wosiacki S., Negrão F., Morais H. & Alfieri A. 2006. Detection of canine distemper virus by reverse transcriptase-polymerase chain reaction in the urine of dogs with clinical signs of distemper encephalitis. *Res. Vet. Sci.* 80:116-119.
- Salb A.L., Barkema H.W., Elkin B.T., Thompson R.C.A., Whiteside D.P., Black S.R., Dubey J.P. & Kutz S.J. 2008. Dog as sources and sentinels of parasites in humans and wildlife, northern Canada. *Emerg. Infect. Dis.* 14:60-63.
- Schmidt T.L., Spilki F.R., Lima M., Silva A.D., Batista H.B.C.R. & Roehle P.M. 2004. Neutralising antibody to vaccine strains and Brazilian isolates of canine distemper virus. In: Encontro Nacional de Virologia, 15. Resumos... Sociedade Brasileira de Virologia, São Paulo, v.9, p.75.
- Selby P.L., Davies M. & Mee A.P. 2006. Canine distemper virus induces human osteoclastogenesis through NF-kappaB and sequestosome 1/P62 activation. *J. Bone Miner. Res.* 21:1750-1756.
- Sharma B., Norrby E., Blixenkrone-Möller M. & Kövamees J. 1992. The nucleotide and deduced amino acid sequence of the M gene of phocid distemper virus (PDV). The most conserved protein of morbilliviruses shows a uniquely close relationship between PDV and canine distemper virus. *Virus Res.* 23:13-25.
- Silva I.N.G., Guedes M.I.F., Rocha M.F.G., Medeiros C.M.O., Oliveira L.C., Moreira O.C. & Teixeira M.F.S. 2005. Perfil hematológico e avaliação eletroforética das proteínas séricas de cães com cinomose. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 57:136-139.
- Silva M.C., Figuera R.A., Brum J.S., Graça D.L., Kommers G.D., Irigoyen L.F. & Barros C.S.L. 2007. Aspectos clinicopatológicos de 620 casos neurológicos de cinomose em cães. *Pesq. Vet. Bras.* 27:215-220.
- Sips G.J., Chesik D., Glasenburg L., Wilschut J., De Keyser J. & Wilczak N. 2007. Involvement of morbilliviruses in the pathogenesis of demyelinating disease. *Rev. Med. Virol.* 17:223-244.
- Sobrino R., Arnal M.C., Luco D.F. & Gortázar C. 2008. Prevalence of antibodies against canine distemper virus and canine parvovirus among foxes and wolves from Spain. *Vet. Microbiol.* 126:251-256.
- Summers B.A. & Appel M.J. 1994. Aspects of canine distemper virus and measles virus encephalomyelitis. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 20:525-534.
- Van De Bildt M.W.G., Kuiken T., Visee A.M., Lema S., Fitzjohn T.R. & Osterhaus A.D.M.E. 2002. Distemper outbreak and its effect on African wild dog conservation. *Emerg. Infect. Dis.* 8:211-213.
- Yoshikawa Y., Ochikubo F., Matsubara Y., Tsuruoka H., Ishii M., Shirota K., Nomura Y., Sugiyama M. & Yamanouchi K. 1989. Natural infection with canine distemper virus in a Japanese monkey (*Macaca fuscata*). *Vet. Microbiol.* 20:193-205.

Young T.P. 1994. Natural die-offs of large mammals: implications for conservation. *Conserv. Biol.* 8:410-418.

Yu C.L., Chueh L.L., Chen H.C. & Liu C.H. 2001. The detection of dural infection of canine distemper virus and canine adenovirus by histopathology and polymerase chain reaction. *J. Chin. Soc. Vet. Sci.* 27:288-294.