

Participação astrocitária na desmielinização do sistema nervoso central (SNC) de cães com cinomose – revisão da literatura

Astrocytic participation in the demyelinating process of the central nervous system (CNS) in canine distemper – a review

Heloísa Orsini*
Eduardo Fernandes Bondan**

Resumo

A cinomose é uma importante doença viral que acomete cães e outros carnívoros de forma multissistêmica. No sistema nervoso central (SNC), gera lesões desmielinizantes severas, cuja patogenia é ainda pouco esclarecida. Na tentativa de elucidar os eventos celulares envolvidos nos processos de perda e de reparo mielínico, diversos tipos celulares têm sido estudados e os astrócitos parecem desempenhar importantes funções na sua mediação. Este trabalho visa descrever o processo de desmielinização do SNC na cinomose e os eventos celulares nele envolvidos, enfatizando os astrócitos como possíveis indutores do processo de desmielinização.

Palavras-chave: Astrócitos; Cinomose canina; Doenças desmielinizantes; Sistema nervoso central

Abstract

The canine distemper is an important viral disease that affects dogs and other carnivores in a multisystemic form. In the central nervous system (CNS), it develops severe demyelinating lesions which pathogenesis is poorly explained. Intending to elucidate the cellular events involved in the process of myelin loss and repair, different cells have been studied and astrocytes seem to develop important mediating functions. This study aims to describe the CNS demyelinating process in canine distemper and the cellular events involved in it, emphasizing astrocytes as possible inducers of the demyelinating process.

Key words: Astrocytes; Canine distemper; Demyelinating diseases; Central nervous system

Introdução

A cinomose, causada por um morbilivírus da família *Paramixoviridae*¹², corresponde à principal enfermidade infecciosa dos cães, acometendo também outros carnívoros, tais como raposas, lobos, ferrets, guaxinins, quatis e até alguns felinos, de forma multissistêmica⁴. A doença apresenta alta morbidade e mortalidade e, apesar de causar diferentes alterações (oculares, respiratórias, gastrointestinais e dérmicas), o óbito dos animais se relaciona principalmente à infecção do sistema nervoso central (SNC) pelo vírus^{4,12}.

O vírus da cinomose (CDV) gera, no SNC, um processo de desmielinização (perda mielínica) severo, semelhante ao gerado em algumas doenças humanas, tais como a esclerose múltipla^{7,22,26,30} e a panencefalite esclerosante subaguda¹². Apesar de antígenos virais terem sido descritos em diferentes células presentes no SNC^{2,11,14}, especialmente nos astrócitos²⁸⁻²⁹, os eventos celulares envolvidos nos processos de perda e de reparo mielínico são ainda pouco esclarecidos^{14,22,26,30}.

Dada a gravidade das lesões desmielinizantes geradas no SNC, o conhecimento dos fatores envolvidos na patogenia dos processos de desmielinização e de remielini-

zação é essencial na busca de estratégias terapêuticas que solucionem ou previnam os danos gerados⁵. Nesse sentido, o estudo da desmielinização observada na cinomose canina torna-se de grande importância^{14,26}.

Esta revisão tem por objetivo descrever o processo de desmielinização do SNC gerado na cinomose canina, abordando os principais eventos celulares envolvidos em tal processo e apontando a possibilidade da ação astrocitária no desencadeamento das lesões iniciais.

Revisão da literatura

Mielina, desmielinização e remielinização do SNC

A mielina, material isolante composto principalmente por lipídios, é uma estrutura membranosa, característica dos tecidos nervosos, que tem por função aumentar a velocidade de transmissão de estímulos entre neurônios e seus alvos¹³. Consiste na deposição em espiral de membranas de células mielinogênicas ao redor de axônios neuronais, formando segmentos, denominados internódios, que se intercalam com regiões do axônio desprovidas de mielina (nodos de Ranvier), onde ocorre a ativi-

* Mestre em Medicina Veterinária na Universidade Paulista (UNIP). E-mail: helorsini@yahoo.com.br

** Professor Titular de Fisiologia Animal da Universidade Paulista (UNIP).

dade eletrogênica. É produzida por oligodendrócitos e por células de Schwann, respectivamente, no SNC e no SNP¹³.

A desmielinização corresponde ao processo de remoção de bainhas de mielina previamente formadas, podendo acontecer como resultado de diversos eventos patológicos que acometem o organismo, tais como intoxicações, desordens metabólicas e funcionais, infecções, lesões mecânicas e inflamações. No entanto, independentemente da causa, a desmielinização se deve a dois processos principais: o dano direto da mielina ou das células mielínogênicas (desmielinização primária) e a lesão axonal, que promove a degeneração mielínica como efeito secundário (desmielinização secundária)¹⁸.

A desmielinização pode ser encontrada tanto no SNC como no SNP. No entanto, o SNP termina o processo com a reposição completa das bainhas de mielina perdidas. Por sua vez, no SNC, o reparo mielínico ou remielinização é, na maioria das vezes, ineficiente ou abortivo⁵.

Na cinomose canina, a desmielinização gerada no SNC se assemelha em muitos aspectos àquela encontrada em diversas doenças humanas. No entanto, apesar do conhecimento de que a severidade da desmielinização está relacionada, entre outros fatores, ao agente etiológico, à região acometida e à resposta desenvolvida pelo organismo², muitos dos fatores relacionados à neuropatogenia das lesões desmielinizantes do SNC, tais como as bases celulares e moleculares envolvidas, são ainda pouco esclarecidos¹⁴.

Serão descritas a seguir as principais alterações encontradas nas lesões desmielinizantes do SNC promovidas pelo CDV e os mecanismos possivelmente envolvidos na patogenia da desmielinização nessas condições.

Patogenia da desmielinização do SNC pelo vírus da cinomose

O mecanismo que leva ao processo de desmielinização do SNC pelo CDV é ainda pouco esclarecido. Sabe-se que a transmissão dos vírus de animais acometidos para os suscetíveis se dá principalmente pela via aerógena, por meio da inalação, pelos últimos, de aerossóis provenientes de secreções corporais dos primeiros⁴. Sabe-se também que a infecção e a replicação viral iniciais ocorrem nas tonsilas palatinas e nos linfonodos brônquicos^{2,4} e que, posteriormente, os vírus infectam células migratórias mononucleares (macrófagos e linfócitos) e disseminam-se para outros órgãos linfáticos (tais como baço, timo, linfonodos e medula óssea) e daí para todos os tecidos e órgãos do organismo², desencadeando as manifestações clínicas mais comuns da doença – alterações gastrointestinais, respiratórias, oculares, dérmicas e neurológicas^{4,12}. O mecanismo exato pelo qual o CDV penetra e se dispersa pelo SNC e a forma pela qual as lesões desmielinizantes são geradas, no entanto, são ainda objeto de especulação¹¹. Acredita-se que o CDV adentra o tecido nervoso por meio de células mononucleares infectadas vindas da circulação sistêmica^{22,26}, sendo essa teoria suportada pela observação de que existe migração de linfócitos e monócitos hematógenos para o interior do parênquima nervoso e de que antígenos virais são identificados nestas células²².

A infecção do SNC, assim como a severidade das alterações neurológicas geradas, parece estar associada ao nível de anticorpos anti-CDV produzidos pelo hospedeiro. Os animais que desenvolvem títulos de anticorpos mais cedo limitam a dispersão viral pelos tecidos, recuperando-se mais facilmente após a infecção. Animais que sofrem algum atraso ou falha na formação de tais anticorpos são mais suscetíveis à infecção do SNC, sendo as lesões geradas mais severas² e a possibilidade de óbito maior¹².

A infecção do SNC pelo CDV segue uma seqüência definida. Inicialmente, o vírus é encontrado em células mononucleares presentes na pia-máter. Em seguida, células mononucleares infectadas são encontradas no líquor e nas regiões perivasculares do tecido nervoso. Posteriormente, células endoteliais (que revestem as cavidades encefálicas e do canal medular) e gliais (essenciais à sustentação e à manutenção neuronal) são infectadas e, por fim, há o acometimento de neurônios².

Assim como a infecção dos diferentes tipos celulares pelo CDV, a desmielinização por ele desencadeada pode ser encontrada em diferentes regiões do SNC; entretanto, é mais observada nas regiões perivasculares²⁶, subependimárias e subpiais, e ao redor do quarto ventrículo^{22,26}, além das áreas adjacentes às células infectadas¹⁴.

Histologicamente, as lesões desmielinizantes caracterizam-se por vacuolização e perda multifocal de mielina³⁰ e, no SNC, podem apresentar-se sob duas formas distintas: uma aguda, inicial, não acompanhada por processo inflamatório, e uma crônica, posterior, na qual a inflamação torna-se presente^{26,28,30}. A forma aguda se correlaciona com a imunossupressão inicial gerada pelo vírus ao acometer os linfócitos da circulação periférica e a crônica, com o restabelecimento do número de linfócitos na circulação^{26,28}.

A desmielinização aguda é caracterizada pelo desenvolvimento de lesões na ausência de infiltração mononuclear^{8,24,26,30}. Apresenta vacuolização da mielina e uma extensa proliferação e hipertrofia de astrócitos, nos quais se observam inclusões virais no núcleo e no citoplasma^{8,26}.

Na forma crônica, além da desmielinização severa e da reação astrocitária intensa, observam-se dispersão de células inflamatórias pelo parênquima nervoso^{26,28} e presença de manguitos perivasculares, constituídos por plasmócitos, monócitos e linfócitos^{7,26}. Observa-se também diminuição na expressão de proteínas virais pelas células infectadas, o que pode estar relacionada ao *clearance* viral, gerado pela resposta imunológica do hospedeiro^{14,30}.

As causas da desmielinização, tanto na forma aguda como na crônica, são ainda pouco esclarecidas^{7,14}. Alguns mecanismos poderiam ser sugeridos como promotores da perda de mielina, como, por exemplo, a ação direta dos vírus sobre os oligodendrócitos, matando-os ou alterando suas funções mielínogênicas¹⁴.

A infecção viral direta dos oligodendrócitos, entretanto, não é observada em nenhuma das duas formas de desmielinização¹¹. Com exceção de raras células (1 a 2%), nas quais nucleocapsídios virais foram encontrados durante a infecção pelo CDV, estudos ultra-estruturais e imunistoquímicos não demonstram a presença de antígenos virais no interior de oligodendrócitos, mesmo nos que apresentam sinais de degeneração^{8,30}. Apesar de Zur-

briggs *et al.*³⁰ (1993) terem constatado a presença de seqüências de ácidos nucléicos virais em diversos oligodendrócitos, tais células não continham partículas virais completas, indicando que, apesar da infecção evidente, a replicação viral não ocorre nesse tipo celular e, portanto, a degeneração dessas células provavelmente não se deve, de forma direta, à infecção pelo CDV.

Uma vez descartada a ação viral direta sobre os oligodendrócitos^{9,30} e devido à alta sensibilidade dessas células à ação de alguns elementos do sistema imunológico, as reações imunomediadas têm sido sugeridas como promotoras da desmielinização^{14,26}. Assim, a destruição da mielina poderia ser desencadeada ou por um processo indireto (*bystander*) – devido à ação de fatores tóxicos, citocinas e anticorpos liberados durante a resposta imune antiviral^{7,14,24} – ou pela sensibilização do sistema imunológico contra porções da mielina semelhantes a componentes virais^{14,28}.

A desmielinização imunomediada é fundamentada por diversos estudos que demonstram a presença de células inflamatórias e elementos do sistema imunológico no parênquima nervoso durante o processo de desmielinização. Macrófagos^{7,10}, linfócitos B e seus anticorpos^{24,28}, linfócitos T auxiliares (CD4+) e citotóxicos (CD8+), entre outras células, já foram descritos, exercendo suas funções no interior do SNC^{26,28}.

Sabe-se que o CDV, assim como outros vírus que codificam proteínas capazes de se integrar à membrana celular, atrai elementos do sistema imunológico para o interior do SNC; entretanto, os mecanismos pelos quais tais células conseguem adentrar o tecido nervoso são pouco esclarecidos, visto que o SNC possui sistemas de proteção da sua integridade, tais como a barreira hematoencefálica (BHE), que impede a entrada de elementos hematogênicos que possam gerar danos^{16,20}, e a ausência de elementos que auxiliam no desenvolvimento e na progressão das reações imunológicas, tais como as moléculas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC)^{16,27} e as moléculas de adesão^{11,20}, que promovem, respectivamente, a ativação de linfócitos e a migração transendotelial de leucócitos provenientes da circulação sistêmica.

Acredita-se, no entanto, que o sistema imunológico monitora o SNC de forma semelhante à realizada em outros tecidos^{1,11}, visando à eliminação de agentes potencialmente deletérios. Assim, linfócitos T e B, independentemente da sua especificidade, penetram no parênquima nervoso, após ativação periférica, em busca de antígenos específicos¹¹. Os macrófagos, por sua vez, já estão presentes em algumas regiões do SNC, como nas meninges, nos plexos coróides e nos espaços perivasculares¹, e são recrutados da circulação sistêmica nos processos de infecção do tecido nervoso por quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias liberadas¹. A presença de antígenos no SNC promove a ação de linfócitos²⁸ e macrófagos⁷, podendo causar degeneração mielínica²⁶.

Os mecanismos descritos, de degeneração mielínica mediada pelo sistema imunológico, podem ser aplicáveis no desencadeamento da forma crônica de desmielinização, visto que células inflamatórias e seus produtos encontram-se presentes em grandes quantidades nessa fase⁷. A desmielinização da fase aguda, por outro lado, parece não apresentar natureza imunomediada. Apesar

de linfócitos T²⁸ e B²⁴ serem identificados durante a fase desmielinizante inicial, tais células parecem não se encontrar em quantidades suficientes para produzir lesões²⁸. Na fase aguda, portanto, acredita-se que a desmielinização seja gerada pela ação direta dos vírus sobre outros tipos celulares, como os neurônios ou as células da neuroglia¹⁴, que poderiam promover destruição dos oligodendrócitos como efeito secundário^{8,22,26}.

A neuroglia, ou glia, compreende diferentes tipos celulares, tais como oligodendrócitos, astrócitos, microglócitos e células endimárias, que têm por função o suporte e a manutenção neuronal. As células de Schwann também compõem a glia, entretanto encontram-se presentes apenas no SNP, envolvendo os axônios neuronais¹³.

O conjunto de microglócitos é denominado micróglia¹³ e corresponde a células da linhagem monocítica fagocitária residentes no SNC^{1,11}, responsáveis pela fagocitose e pelo desencadeamento de reações imunológicas, quando ativadas por algum processo patológico^{1,11}. Os astrócitos e os oligodendrócitos são denominados, conjuntamente, de macróglia¹³, sendo os astrócitos responsáveis por numerosas funções de controle da homeostasia, que serão discutidas mais adiante.

Na intenção de verificar a possibilidade de participação neuronal no desencadeamento da desmielinização do SNC na cinomose, alguns experimentos foram realizados. Observou-se, por exemplo, que a infecção neuronal direta pode resultar em degeneração axonal e conseqüente perda de mielina. No entanto, a maioria dos neurônios infectados pelo CDV permanece intacta e, portanto, não pode, por si só, desencadear a perda maciça de mielina observada nas lesões desmielinizantes¹¹.

A replicação dos vírus nas células gliais também é sugerida como causa de desmielinização aguda^{8,29}. Assim, a micróglia, capaz de responder prontamente a uma ampla variedade de estímulos, desenvolvendo funções inflamatórias tais como a apresentação de antígenos e a liberação de toxinas e citocinas, poderia estar envolvida no desencadeamento das lesões desmielinizantes¹. No entanto, os astrócitos são o principal tipo celular infectado pelo CDV e parecem desempenhar importantes funções na desmielinização^{8,29}, visto que reagem vigorosamente a uma ampla variedade de insultos ao SNC, ativando genes para a produção e para a liberação de uma diversidade de elementos, como citocinas e fatores tróficos²¹. Além disso, as lesões desmielinizantes iniciais são simultâneas à replicação dos vírus nos astrócitos²⁵.

Num experimento realizado por Zurbruggen *et al.*²⁹ (1986), no qual os autores promoveram a infecção de uma cultura mista de oligodendrócitos e astrócitos pelo CDV, observou-se que a infecção acometia os astrócitos, porém eram os oligodendrócitos que sofriam degeneração. Sugeriu-se, então, uma correlação entre a perda oligodendroglial e as alterações provocadas pelos vírus nos astrócitos, provavelmente devido à liberação de substâncias tóxicas pelos últimos.

Apesar de a associação entre as alterações astrocitárias e a desmielinização ainda não ser clara, os astrócitos parecem desempenhar papéis fundamentais em vários aspectos das doenças nervosas^{15,25}.

Considerações sobre os astrócitos e sobre suas possi-

veis funções no desencadeamento das lesões desmielinizantes do SNC serão realizadas a seguir.

Astrócitos

Os astrócitos são células componentes da macróglia, caracterizadas pela presença de numerosos prolongamentos e responsáveis por diversas funções de suporte ao SNC^{13,15}. Constituem as maiores e mais numerosas células gliais presentes no SNC dos mamíferos, exceto o número de neurônios na proporção de 10:1³.

Morfologicamente, podem ser classificados em protoplasmáticos (encontrados predominantemente na substância cinzenta do SNC) e fibrosos (encontrados na substância branca)^{3,15}. Os protoplasmáticos distinguem-se por apresentar prolongamentos mais espessos e curtos, de ramificação profusa. Os fibrosos apresentam uma menor ramificação, sendo seus prolongamentos mais finos e longos¹³.

Os prolongamentos, ou processos astrocitários, encontram-se diretamente relacionados a outros componentes celulares e estruturais do SNC¹⁵, como os neurônios e os oligodendrócitos¹³. Em algumas regiões, tais processos formam uma rede funcional subependimária e ao redor de todo o SNC, denominada *glia limitans*, que acompanha os capilares sanguíneos que penetram o SNC, envolvendo-os e ajudando-os a barrar a entrada de substâncias externas no tecido nervoso. Os pés astrocitários, expansões dos prolongamentos astrocitários, envolvem capilares sanguíneos e sinapses neuronais^{13,15}, promovendo, além de suporte físico, funções vitais para o funcionamento normal do SNC¹⁵.

Durante o desenvolvimento, os astrócitos são responsáveis pelo suporte físico e pela orientação da migração dos neurônios até o seu destino final dentro do SNC³. São também responsáveis pelo suporte mecânico dos oligodendrócitos, durante a mielinização, e pela produção de fatores neurotróficos, necessários para o crescimento e para o metabolismo energético dos neurônios. Servem ainda como a maior fonte de produção de proteínas da matriz extracelular e de moléculas de adesão, importantes para o desenvolvimento e a manutenção do SNC¹⁵.

Em relação ao ambiente extracelular, os astrócitos desempenham funções regulatórias do pH, da osmolaridade e da concentração de íons e metabólitos^{3,15}. Além disso, promovem a detoxificação do SNC, prevenindo o acúmulo de substâncias potencialmente neurotóxicas, tais como alguns neurotransmissores e metais pesados¹⁵.

A indução e a manutenção da BHE também são funções astrocitárias. Tais células parecem ser responsáveis pela formação das *tight junctions*, presentes entre as células endoteliais e que barram a entrada de muitas substâncias hidrossolúveis vindas do sangue para o interior do parênquima nervoso^{3,15,20}.

Frente às agressões do tecido nervoso, os astrócitos respondem prontamente, tornando-se reativos^{21,25}. A reatividade astrocitária é definida pela proliferação (astrocitose) e pela hipertrofia (astrogliose) celular^{3,15,21,25}. A função desse comportamento é ainda desconhecida²¹. Observa-se, porém, que tal processo acompanha as lesões desmielinizantes iniciais do tecido nervoso²⁵.

Apesar de a associação da reação astrocitária com a

desmielinização ainda não ser clara, sabe-se que os astrócitos desempenham algumas funções imunológicas³ similares às dos macrófagos, liberando substâncias tóxicas²⁹ que poderiam contribuir para a iniciação e para a propagação da resposta imunológica e da desmielinização no interior do SNC³.

A estimulação astrocitária faz com que essa célula expresse moléculas de MHC²⁷ e secrete substâncias que facilitam a resposta imunológica^{3,15}, tais como interleucinas 1 e 6 (IL-1 e IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interferon gama (IFN- γ)²⁰ e fatores estimuladores de colônias (CSFs) que induzem o crescimento e a diferenciação de macrófagos e linfócitos³. O TNF- α e o IFN- γ promovem ações pró-inflamatórias, induzindo a expressão de MHC²⁷ e de moléculas de adesão por células endoteliais e do tecido nervoso, recrutando leucócitos da circulação sistêmica e aumentando a permeabilidade da BHE¹¹. Promovem também vacuolização da mielina e apoptose de oligodendrócitos¹⁷.

Outras funções pró-inflamatórias, como a fagocitose e a apresentação de antígenos, também são desempenhadas pelos astrócitos^{15,20,24,27}. Os astrócitos, porém, não expressam algumas moléculas co-estimuladoras necessárias à ativação completa dos linfócitos T CD4+ (responsáveis pelo início da reação imunológica), promovendo apoptose ou anergia de tais células²⁰. Os astrócitos também possuem a habilidade de secretar substâncias anti-inflamatórias, como o fator de crescimento transformador beta (TGF- β) e a prostaglandina E, que contradizem a função inflamatória dessas células^{1,3}.

De qualquer forma, acredita-se que os astrócitos desempenhem papéis fundamentais em vários aspectos da neurodegeneração^{15,25}. Estudos realizados por Bondan *et al.*⁶ (2003) e Sanchez *et al.*¹⁹ (2006) com ratos Wistar, e por Headley *et al.*⁹ (2001) com cães com cinomose, revelaram hipertrofia astrocitária em decorrência da desmielinização do SNC. Tais estudos utilizaram a marcação imunistoquímica de proteínas dos filamentos intermediários do citoesqueleto astrocitário e constataram um aumento na sua expressão, indicando reatividade astrocitária^{3,23}.

Discussão

A elucidação dos fatores e dos mecanismos envolvidos nos processos de perda e de reparo mielínico do SNC é de extrema importância, visto que a desmielinização pode ser provocada por diferentes eventos patológicos¹⁴.

A cinomose canina, além de apresentar relevância e frequência na clínica de pequenos animais, gera no SNC dos indivíduos acometidos um processo desmielinizante similar ao ocorrido em diversas outras doenças, inclusive humanas^{12,26}. O estudo da desmielinização na cinomose torna-se, portanto, importante no esclarecimento de numerosas questões acerca dos eventos envolvidos no processo ocasionado e na busca de terapias que solucionem ou previnam os danos gerados^{26,30}.

Apesar de diversos tipos celulares serem sugeridos como indutores do processo de desmielinização do SNC¹⁴, os astrócitos, que desempenham diversas funções de controle da homeostasia no interior do SNC^{3,15} e respondem prontamente a uma ampla variedade de insultos ao tecido ner-

voso^{3,15,21}, podem ser especulados como prováveis causadores da desmielinização primária, visto que esta ocorre na ausência de células inflamatórias provenientes da circulação sistêmica e que os astrócitos são o principal tipo celular acometido pelo CDV^{8,29}. Evidências sobre a reatividade astrocitária nos processos de desmielinização do SNC também já foram apresentadas por diversos autores^{6,9,19}, assim como a atividade imunológica dessas células na fagocitose e na liberação de citocinas pró-inflamatórias^{3,15,20,24,27,29}. Por outro lado, ações astrocitárias de liberação de citocinas anti-inflamatórias também foram descritas^{1,3}.

Conclusões

1. Uma vez que os astrócitos possuem a habilidade de

liberar mediadores pró-inflamatórios, a ação deste tipo celular no desencadeamento de uma reação inflamatória seguida à infecção do SNC pelo CDV, com conseqüente desmielinização do tecido nervoso, pode ser sugerida.

2. Com base nas observações acerca das ações anti-inflamatórias descritas em astrócitos, pode-se sugerir também uma ação contra-regulatória da inflamação desenvolvida por essas células no interior do SNC, na tentativa de promover o retorno à homeostasia.

3. Apesar de a função exata dos astrócitos na promoção ou no controle da desmielinização do SNC ainda não ser bem esclarecida, é possível afirmar que existe participação astrocitária no desencadeamento e no desfecho das lesões desmielinizantes promovidas pelo CDV nos cães com cinomose.

Referências

1. Aloisi F. Immune function of microglia. *Glia*. 2001; 36(2):165-79.
2. Appel MJG. Pathogenesis of canine distemper. *Am J Vet Res*. 1969; 30(7):1167-82.
3. Benveniste EN. Cytokines: influence on glial cell gene expression and function. *In: Blalock JE. Neuroimmunology*. 2nd ed. Basel: Karger; 1992. p. 106-53.
4. Birchard SJ, Sherding RG. Cinomose canina. *In: Birchard SJ, Sherding RG. Manual Saunders: clínica de pequenos animais*. São Paulo: Roca; 1998. p. 120.
5. Bondan EF, Lallo MA. Mielinização, desmielinização e remielinização no sistema nervoso central (SNC)-parte I. Aspectos histofisiológicos relevantes à formação e à integridade da mielina central. *Rev Inst Ciênc Saúde*. 1998;16(2):103-11.
6. Bondan EF, Lallo MA, Dagli MLZ, Sanchez M, Graça DL. Estudo da imunorreatividade astrocitária para GFAP e vimentina no tronco encefálico de ratos Wistar submetidos ao modelo gliotóxico do brometo de etídio. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61(3A):642-9.
7. Botteron C, Zurbriggen A, Griot C, Vandeveld M. Canine distempervirus-immune complexes induce bystander degeneration of oligodendrocytes. *Acta Neuropathol*. 1992;83(4):402-7.
8. Glaus T, Griot C, Richard A, Althaus U, Herschkowits N, Vandeveld M. Ultrastructural and biochemical findings in brain cell cultures infected with canine distemper virus. *Acta Neuropathol*. 1990;80(1):59-67.
9. Headley SA, Soares IC, Graça DL. Glial fibrillary acidic protein (GFAP)-immunoreactive astrocytes in dogs infected with canine distemper virus. *J Comp Pathol*. 2001;125(2-3):90-7.
10. Hickey WF. Basic principles of immunological surveillance of the normal central nervous system. *Glia*. 2001;36(2):118-24.
11. Jones TC, Hunt RD, King NW. Moléstias causadas por morbilivírus. *In: Jones TC, Hunt RD, King NW. Patologia Veterinária*. 6^a ed. São Paulo: Manole; 2000. p.319-24.
12. Machado C. Tecido nervoso. *In: Machado A. Neuroanatomia funcional*. 2^a ed. São Paulo: Atheneu, 1999. p.17-34.
13. Mitchell WJ, Summers BA, Appel MJG. Viral expression in experimental canine distemper demyelinating encephalitis. *J Comp Pathol*. 1991; 104(1):77-87.
14. Montgomery DL. Astrocytes: form, functions, and roles in disease. *Vet Pathol*. 1994;31(2):145-7.
15. Neumann H. Control of glial immune function by neurons. *Glia*. 2001; 36(2):191-9.
16. Pachner AR. The immune response to infectious diseases of the central nervous system: a tenuous balance. *Springer Semin Immunopathol*. 1996;18(1):25-34.
17. Probert L, Akassoglou K. Glial expression of tumor necrosis factor in transgenic animals: how do these models reflect the "normal situation"? *Glia*. 2001;36(2):212-9.
18. Raine CS. The neuropathology of myelin diseases. *In: Morell P. Myelin*. 2nd ed. New York: Plenum Press; 1989. p.259-310.
19. Sanchez M, Bondan EF, Lallo MA, Sinhorini ID, Dagli MLZ, Maiorka PC *et al*. Immunohistochemical staining of the macrophagic and astrocytic response in the brainstem of Wistar rats submitted to the ethidium bromide gliotoxic model and treated with cyclophosphamide. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2006; 64(3B):787-93.
20. Selmaj K. Pathophysiology of the blood-brain barrier. *Springer Semin Immunopathol*. 1996;18(1):57-73.
21. Shimada A, Uemura T, Yamamura Y, Koima S, Morita T, Umemura T. Localization of metallothionein-I and II in hypertrophic astrocytes in brain lesions of dogs. *J Vet Med Sci*. 1998; 60(3):351-8.
22. Summers BA, Greisen HA, Appel MJ. Early events in canine distemper demyelinating encephalomyelitis. *Acta Neuropathol*. 1979;46(1-2):1-10.
23. Takamiya Y, Kohsaka S, Taya S, Otani M, Tsukada Y. Immunohistochemical studies on the proliferation of reactive astrocytes and the expression of cytoskeleton proteins following brain injury in rats. *Dev Brain Res*. 1988;38(2):201-10.
24. Vandeveld M, Fankhauser R, Kristensen F, Kristensen B. Immunoglobulins in demyelinating lesions in canine distemper encephalitis. *Acta Neuropathol*. 1981;54(1):31-41.
25. Vandeveld M, Bichsel P, Cerruti-Sola S, Steck A, Kristensen F, Higgins RJ. Glial proteins in canine distemper virus-induced demyelination. *Acta Neuropathol*. 1983;59(4):269-76.
26. Vandeveld M, Zurbriggen A. Demyelination in canine distemper virus infection: a review. *Acta Neuropathol*. 2005;109(1):56-68.
27. Vilafranca M, Tello M, Pumarola M, Domingo M. Neural cells from dogs with spontaneous distemper encephalitis express class II major histocompatibility complex molecules. *J Comp Pathol*. 1996;114(1):43-50.
28. Wunschmann A, Alldinger S, Kremmer E, Baumgartner W. Identification of CD4+ and CD8+ T cell subsets and B cells in the brain of dogs with spontaneous acute, subacute, and chronic demyelinating distemper encephalitis. *Vet Immunol Immunopathol*. 1999; 67(2):101-16.
29. Zurbriggen A, Vandeveld M, Dumas M. Secondary degeneration of oligodendrocytes in canine distemper virus infection *in vitro*. *Lab Invest*. 1986; 54(4):424-31.
30. Zurbriggen A, Yamawaki M, Vandeveld M. Restricted canine distemper virus infection of oligodendrocytes. *Lab Invest*. 1993;68(3):277-84.

Recebido em 11/12/2006

Aceito em 27/2/2007