

Doença Respiratória Infecçiosa Canina

Krystle L. Reagan, DVM, PhD*, Jane E. Sykes, BVsc(Hons), PhD

PALAVRAS-CHAVE

• CIRDC • Tosse canina • *Bordetella* • Vírus da parainfluenza • Pneumonia

PRINCIPAIS ASPECTOS

- Múltiplos patógenos bacterianos e virais podem resultar em sinais clínicos de complexo de doença respiratória infecciosa canina (CIRDC), com coinfeção " por múltiplos patógenos comumente identificados.
- Um diagnóstico clínico de CIRDC pode, tipicamente, ser feito com um histórico e exame físico; no entanto, um diagnóstico etiológico deve ser realizado em cães com sinais clínicos graves ou prolongados ou em situações de surto de doença.
- Os sinais clínicos de CIRDC são tipicamente leves e autolimitantes, sendo resolvidos depois de aproximadamente 1 semana.
- O tratamento antimicrobiano é garantido em cães com suspeita de pneumonia bacteriana e, de maneira ideal, deve ser orientado com base nos resultados da cultura bacteriana e suscetibilidade. O desenvolvimento de pneumonia deve levantar uma preocupação para infecção por vírus da cinomose canina subjacente ou outra doença imunossupressora subjacente.
- As vacinações não induzem imunidade esterilizante; portanto, estratégias de prevenção mais abrangentes são necessárias, principalmente em situação de alojamento em grupo.

O complexo de doença respiratória infecciosa canina (CIRDC), comumente chamada de "tosse canina", se refere a uma síndrome caracterizada pelo início agudo de doença respiratória contagiosa em cães que pode ser causada por uma ampla variedade de agentes etiológicos.¹ Estas infecções são de preocupação particular quando grandes números de cães são alojados juntos, como em abrigos, internatos ou creches para animais.² Surto associados com CIRDC são relatados mundialmente,²⁻⁴ e os cães têm mais probabilidade de desenvolverem sinais clínicos de CIRDC quanto mais tempo eles passam em um ambiente de alojamento em grupo.⁵

Historicamente, os patógenos mais comuns associados com o CIRDC são o vírus da parainfluenza canina (CPIV), o adenovírus canino tipo 2 (CAV-2), e *Bordetella bronchiseptica* (**Tabela 1**).⁶ Nas últimas 2 décadas, surtos de novos patógenos, incluindo o herpesvírus canino-1 (CHV-1) e o vírus da influenza canina (CIV), têm sido relatados, e avanços nos métodos de identificação molecular identificaram outros patógenos potenciais que podem ter um papel neste complexo de doença.^{3,7-13}

Hospital Universitário de Medicina Veterinária, Universidade da Califórnia, Davis, 1 Garrod Drive, Davis, CA 95616, EUA

* Autor correspondente.

Endereço de e-mail: kreagan@ucdavis.edu

Vet Clin Small Anim ■ (2019) ■-■

<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2019.10.009>

0195-5616/19/© 2019 Elsevier Inc. Todos os direitos reservados.

vetsmall.theclinics.com

Tabela 1			
Resumo dos principais patógenos associados com o complexo de doença respiratória infecciosa canina			
Organismo	Período de Incubação (d)	Apresentação Clínica	Vacinação
<i>B bronchiseptica</i>	2-6	Variável, variando de comensal a sinais respiratórios superiores leves a broncopneumonia grave	Vacina inativada parenteral; atenuada viva intranasal, mucosa
<i>Mycoplasma cynos</i>	3-10	Síndrome clínica não completamente descrita. Isolada como agente único de cães com pneumonia	Nenhuma disponível
<i>Streptococcus equi</i> subesp. <i>zooepidemicus</i>	Provavelmente dias	Muito embora tenha sido associada com pneumonia, rapidamente progredindo para hemorrágica em ambientes superlotados, também pode causar sinais respiratórios superiores leves ou infecções subclínicas	Nenhuma disponível
Adenovírus canino 2	3-6	Sinais respiratórios superiores leves e tosse grave de 2 semanas de duração	Vacinas atenuadas vivas parenterais e mucosas; proteção cruzada contra CAV-1
Vírus da cinomose canina	3-6	Sinais respiratórios em combinação com letargia, secreção ocular, febre; rapidamente progressiva e pode incluir sinais GI e do sistema nervoso central	Vacinas atenuadas vivas parenterais e recombinantes; vacinas essenciais
Herpesvírus canino-1	6-10	Sinais subclínicos ou respiratórios leves em adultos; mudanças oculares moderadas a graves; doença grave em neonatos	Nenhuma disponível
Vírus da influenza canina	2-4	Variável, variando de doença subclínica a clínica grave com infecção bacteriana secundária	Vacinas inativadas parenterais para H3N2, H3N8, ou ambas
Vírus da parainfluenza canina	3-10	Altamente contagioso; sinais respiratórios superiores com duração de até 10 dias	Vacinas atenuadas vivas parenterais e mucosas
Coronavírus respiratório canino	Provavelmente dias	Variável; sinais respiratórios superiores subclínicos a leves	Nenhuma disponível; nenhuma proteção cruzada oferecida pela vacina CCoV

Dados de Sykes JE. Canine Viral Respiratory Infections. In: Sykes JE, ed. Canine and Feline Infectious Diseases. Saint Louis: W.B. Saunders; 2014:170-181.

Os agentes associados com CIRDC são transmitidos através da via aerossol e frequentemente causam sinais respiratórios superiores subclínicos ou leves que duram em média 1 a 2 semanas.

Sinais clínicos mais graves podem ser observados em cães que apresentam coinfeções com múltiplos patógenos do CIRDC ou pneumonia bacteriana secundária.¹⁴⁻¹⁷ Aqui, patógenos potenciais envolvidos no CIRDC são discutidos, incluindo patógenos tanto virais quanto bacterianos (veja a **Tabela 1**), medidas preventivas para limitar a disseminação dessas infecções, diagnósticos disponíveis e opções de tratamento.

ORGANISMOS BACTERIANOS ASSOCIADOS COM O COMPLEXO DE DOENÇA RESPIRATÓRIA INFECCIOSA CANINA

Bordetella bronchiseptica

B bronchiseptica é uma causa mundial de doença respiratória em cães e também causa doença em outras espécies, incluindo, gatos, porcos, coelhos e pessoas. Diferentes cepas de cocobacilos gram-negativos provavelmente variam em sua variedade de hospedeiro e capacidade para causar doença,¹⁸⁻²⁰ e o isolamento de *B bronchiseptica* de cães aparentemente saudáveis pode ocorrer.²¹⁻²⁴

A transmissão de *B bronchiseptica* ocorre pela via aérea, e é altamente contagiosa. Uma vez inalados, os organismos aderem aos cílios respiratórios por meio de moléculas de adesão (adesões fimbriais, hemaglutinina filamentosa, pertactina e lipopolissacarídeos).⁶ Os organismos conseguem evitar as defesas do hospedeiro utilizando fatores de virulência, como a cápsula externa, ou o antígeno O, que protege as bactérias da fagocitose e de ataques mediados pelo complemento.²⁵ Outros fatores de virulência também têm sido descritos, incluindo sistemas de secreção tipo III que permitem a colonização bacteriana,²⁶⁻²⁸ a toxina adenilato ciclase com propriedades anti-inflamatórias e de evasão imune,^{29,30} e exotoxinas que causam necrose de células epiteliais.³¹ Uma vez que a colonização tenha sido estabelecida, a função alterada das células epiteliais respiratórias leva à secreção excessiva de muco e deterioração das defesas imunes inatas locais, predispondo o hospedeiro à infecção por patógenos oportunistas secundários. O período de incubação de *B bronchiseptica* varia de 2 a 10 dias. Os sinais clínicos podem variar dramaticamente. A doença do trato respiratório superior leve pode levar à secreção nasal mucopurulenta, espirro e tosse. Em casos de doença mais grave que envolvem o trato respiratório inferior, sinais de doença sistêmica podem estar presentes, incluindo letargia, diminuição do apetite, febre e uma tosse produtiva. O organismo pode ser disseminado por pelo menos 1 mês e, em alguns casos, por diversos meses.^{32,33}

Mycoplasma cynos

Muitos *Mycoplasma* spp são organismos comensais que colonizam as membranas mucosas do trato respiratória, e sua função na doença respiratória infecciosa canina não está clara. *Mycoplasma* spp são organismos exigentes que carecem de uma parede celular, eles são os menores organismos vivos livres conhecidos, e podem ser isolados dos pulmões ou da traqueia de aproximadamente 25% dos cães adultos saudáveis.³⁴ *M cynos* é o único *Mycoplasma* spp significativamente associado com doença respiratória em cães,³⁵ mais comumente, a pneumonia.^{36,37} Ainda não está claro se *M cynos* é um patógeno primário ou secundário em cães porque pode ser cultivado dos pulmões de cães tanto com^{34,35} quanto sem^{35,36} outra doença respiratória infecciosa identificável. Recentemente, ela foi associada com broncopneumonia letal em uma ninhada de filhotes de Golden Retriever³⁸ e em uma colônia de Beagles de laboratório.³⁹

A infecção experimental de cães, seja por infecção endobrônquica ou por exposição a cães infectados, resulta no desenvolvimento de pneumonia clínica, destruição e perda de cílios respiratórios, e influxo de neutrófilos e macrófagos nos alvéolos.^{37,40} Cães mais jovens têm mais probabilidade de serem infectados com este organismo em comparação com cães mais velhos, e os cães ficam infectados dentro das primeiras 2 a 3 semanas ao entrarem em um abrigo para animais.³⁵ *M cynos* pode persistir no pulmão por até 3 semanas após a infecção e ser transmitida por meio de aerossóis.⁴⁰ Não se sabe por quanto tempo o organismo consegue persistir no meio ambiente. No entanto, outros *Mycoplasma* spp conseguem sobreviver por diversas semanas fora do hospedeiro; portanto, deve-se presumir que *M cynos* também consegue persistir no meio ambiente.

Streptococcus equi* Subespécie *zooepidemicus

Streptococcus equi subesp. *zooepidemicus*, um estreptococo β -hemolítico do grupo C de Lancefield, que surgiu como uma causa de broncopneumonia aguda, grave, em cães. Trata-se de um organismo comensal do trato respiratório superior de cavalos, mas, que também pode causar infecções oportunistas, como abscessos, e endometrite e pode resultar em abortamento.⁴¹ Surtos de pneumonia hemorrágica grave foram descritos em diversas populações de cães alojados em grupo nos quais *S equi* subesp. *zooepidemicus* foi identificada como o agente causador.⁴²⁻⁴⁴ Um histórico de contato com cavalos foi identificado em alguns, mas não em todos os cães infectados.⁴⁵ Raramente, a *S equi* subesp. *zooepidemicus* consegue ser isolada de cães sem sinais clínicos.⁴²⁻⁴⁴

Inicialmente, os cães apresentam sinais clínicos leves, incluindo tosse e secreção nasal, no entanto, seus sinais clínicos podem progredir rapidamente dentro de 24 a 48 horas do início, resultando no desenvolvimento de broncopneumonia fibrinossupurativa, necrotizante e hemorrágica aguda grave.⁴⁶ A patogênese não está totalmente elucidada; no entanto, genes de exotoxina bacteriana foram identificados em *S equi* subesp. *zooepidemicus*, e o curso da doença clínica em cães é semelhante àquele da síndrome de choque tóxico induzido por exotoxina estreptocócica em pessoas, nas quais a resposta imune do hospedeiro excessivamente zeloso induz condição patológica significativa.^{46,47} A coinfeção com outros patógenos foi observada em alguns, mas não em todos os casos. Em modelos experimentais, a coinfeção de *S equi* subesp. *zooepidemicus* com CIV (H3N8) resultou em sinais clínicos graves, ao passo que a infecção com *S equi* subesp. *zooepidemicus* sozinha não induziu doença.¹⁶

Bactérias Diversas

Outras espécies bacterianas foram isoladas de cães com CIRDC, incluindo *Streptococcus canis*, *Pasteurella* spp, *Pseudomonas* spp, *Staphylococcus* spp, e conformes, como *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*^{48,49}; no entanto, é provável que elas representem infecções oportunistas secundárias, ao invés de patógenos primários.

VÍRUS ASSOCIADOS COM O COMPLEXO DE DOENÇA RESPIRATÓRIA INFECCIOSA CANINA

Adenovírus Canino 2

O adenovírus canino-2, gênero *Mastadenovirus* da família Adenoviridae, é um vírus de DNA de fita dupla não envelopado que é uma causa mundial de doença respiratória infecciosa em cães.⁵⁰ O CAV-2 infecta as células epiteliais bronquiolares não ciliadas; células epiteliais da mucosa nasal, faringe, e criptas tonsilares; células mucosas na traqueia e brônquios; e células epiteliais alveolares tipo 2.⁵¹ Os sinais clínicos são mais frequentemente leves e consistem em espirro, secreção nasal e tosse seca; no entanto, sinais clínicos mais graves são observados quando coinfeções com outros patógenos de CIRDC estão presentes.⁵² A disseminação viral tipicamente diminui 1 a 2 semanas depois da infecção; no entanto, o vírus pode sobreviver no meio-ambiente por semanas a meses.⁵³

Vírus da Cinomose Canina

O vírus da cinomose canina (CDV) está no gênero *Morbillivirus* e família Paramyxoviridae. O CDV é um vírus de RNA envelopado que pode causar uma infinidade de sinais clínicos, principalmente respiratórios, com sinais gastrointestinais (GI) e neurológicos variáveis.⁵⁴ O CDV é altamente contagioso e se espalha através de secreções de aerossol. As partículas virais inicialmente afetam os monócitos dentro dos tecidos linfóide e tonsilar do trato respiratório superior e, então, se disseminam pelo organismo através do sistema linfático.⁵⁵ O CDV também infecta os linfócitos, em particular os linfócitos T CD4⁺, e causa destruição generalizada dos linfócitos, levando à linfopenia nos primeiros poucos dias depois da infecção; então, a disseminação generalizada para múltiplos sistemas de órgãos ocorre.⁵⁶

Os sinais clínicos associados com a infecção por CDV podem variar de infecção subclínica a morte. Cães que apresentam sinais respiratórios consistentes com CIRDC que também apresentam sinais GI, secreção ocular, sinais neurológicos e/ou um histórico de vacinação desconhecido devem ser considerados como estando em alto risco de terem cinomose. O CDV é disseminado a partir de todas as secreções corporais iniciando 5 dias depois da infecção, e a disseminação pode continuar por até 4 meses.⁵⁴ Por causa do envelope viral, a sobrevivência ambiental é de apenas algumas horas, e os desinfetantes de rotina inativarão o vírus.

Herpesvírus Canino

O herpesvírus canino-1 (Canid alphaherpesvirus-1) é um vírus de DNA de fita dupla envelopado pertencente à família Herpesviridae. A maior síndrome clínica associada com o CHV-1 é a falha reprodutiva em fêmeas e doença grave em neonatos.^{52,57} O CHV-1 também foi isolado de amostras pulmonares e traqueais de cães com rinite e faringite, e uma alta soroprevalência foi observada em cães alojados em situações de canil, implicando-o como um patógeno do CIRDC.⁵⁸⁻⁶² Infecções experimentais de cães com CHV-1 podem levar à rinite, traqueobronquite e sinais oculares, incluindo ceratite e conjuntivite.⁶³

O CHV-1 infecta as células epiteliais da mucosa respiratória superior, e o período de incubação é de 6 a 10 dias.⁵³ O CHV-1, como outros herpesvírus, fica latente no tecido neurológico, e a reativação de infecções latentes pode ocorrer depois de estresse considerável ou imunossupressão farmacológica, com disseminação intermitente nas secreções respiratórias ao longo da vida do paciente.⁵²

Vírus da Influenza Canina

Os vírus da influenza têm genomas de RNA segmentados, de sentido negativo, e são envelopados. O CIV pertence à família Orthomyxoviridae e gênero *Alphainfluenzavirus* (influenza A) e é adicionalmente subtipado com base em seus genes hemaglutinina (H) e neuraminidase (N). Os vírus influenza afetam uma ampla variedade de animais, incluindo aves e mamíferos, e um rearranjo genético significativo pode ocorrer quando múltiplos subtipos infectam um único hospedeiro.

O CIV é causado por 2 subtipos de influenza que se adaptaram para se espalhar pela população canina. O primeiro foi documentado em uma população de Greyhounds de corrida na Flórida em 2004. O vírus é estreitamente relacionado ao vírus da influenza equina H3N8.^{64,65} Sorovigilâncias de Greyhounds indicam que o vírus surgiu pela primeira vez na população canina entre 1999 e 2000.³ Então, o vírus se espalha por todo o país, principalmente sendo relatado em canis e abrigos e, esporadicamente, dentro da população de animais de estimação.¹⁰ A predominância geral dessa infecção foi diminuindo, e houve suspeita de extinção da população de cães nos EUA. Em 2015, um surto de CIV foi observado em Chicago, Illinois causado por um subtipo de influenza H3N2 que é geneticamente semelhante a uma cepa relatada anteriormente no Sudeste Asiático, suspeita de ser o resultado de um vírus da influenza aviária mutado que agora se adaptou aos cães.⁶⁶ Desde 2015, essa cepa de CIV se espalhou pelos Estados Unidos,⁶⁶ e reintroduções da Ásia resultaram no aparecimento de surtos adicionais.

O CIV tipicamente causa sinais clínicos respiratórios leves, incluindo letargia, tosse, secreção nasal e ocular e, ocasionalmente, sinais clínicos mais graves associados com pneumonia. Os sinais clínicos podem ser mais graves com infecções por H3N2 do que por H3N8. Depois da infecção experimental, o CIV H3N8 induziu traqueíte necrotizante e hiperplásica e bronquite em todos os cães, e bronquiolite leve e pneumonia em alguns cães.⁸ Muitos cães também desenvolveram pneumonia bacteriana secundária.⁸ A disseminação viral diminuiu dramaticamente 1 semana depois da infecção; no entanto, o H3N2 foi isolado de cães até 3 semanas depois da infecção.^{8,67}

Vírus da Parainfluenza Canina

O CPIV é um vírus de RNA envelopado, de fita simples, de sentido negativo pertencente à família Paramyxoviridae e gênero *Rubulavirus* e está estreitamente relacionado ao vírus símios 5. O CPIV é uma causa altamente contagiosa de doença respiratória em cães no mundo inteiro. Antes da introdução de vacinas, o CPIV pode ser isolado de até 50% dos cães com doença respiratória em uma situação de canil.⁶⁸

O CPIV é disseminado através de gotículas respiratórias, e a infecção ocorre dentro das células epiteliais respiratórias. Os cães podem não apresentar sinais clínicos ou sinais clínicos leves de tosse seca, grave, por 2 a 6 dias com ou sem pirexia e secreção nasal. Os sinais clínicos parecem mais graves quando ocorrem coinfeções. Em infecções experimentais, os sinais clínicos de doença respiratória são ausentes ou muito leves.⁶⁹ O exame histológico mostra rinite com infiltração celular inflamatória mista, traqueobronquite e bronquiolite com perda de células respiratória ciliadas, e hiperplasia epitelial.⁶⁹ A disseminação viral diminui 1 a 2 semanas depois da infecção. O envelope do CPIV o torna suscetível à inativação pela maioria dos desinfetantes comerciais.

Coronavírus Respiratório Canino

O coronavírus respiratório canino (CRCoV) é um coronavírus grupo 2a da família Coronaviridae e é um vírus de RNA envelopado. Esse vírus foi descrito pela primeira vez em um grupo de cães de abrigo com doença respiratória em 2003 no Reino Unido e agora foi identificado em cães do mundo inteiro.¹² Ele pode ser encontrado em cães com e sem sinais clínicos de doença respiratória.

A infecção com CRCoV está associada com sinais clínicos leves, incluindo secreção nasal, tosse e espirros.⁷⁰ A infecção experimental com CRCoV de cães resultou em doença respiratória leve, com o vírus infectando a maior parte do tecido respiratório e do tecido linfóide associado ao respiratório, como as amígdalas e os linfonodos locais. A infecção do tecido linfóide está associada com mudanças histopatológicas que incluem dano ou perda dos cílios respiratórios.^{53,70} Embora o tecido respiratório pareça ser o principal sítio de replicação viral, o CRCoV foi detectado nas fazes ou nos intestinos de cães que apresentaram doença respiratória primária na ausência de sinais GI e em 2 cães com coinfeções com outros patógenos virais entéricos na ausência de sinais respiratórios.⁷¹ A disseminação viral foi detectada até 10 dias depois da infecção.

Outros Vírus Potencialmente Associados com o Complexo de Doença Respiratória Infecçiosa Canina

Técnicas moleculares identificaram outros vírus em cães afetados com CIRDC. O coronavírus canino pantrópico, um coronavírus grupo 1a, é uma cepa de coronavírus canino entérico (CCoV) que foi isolado de um grupo de cães na Itália com doença respiratória grave. Esta cepa de CCoV pantrópico foi associada com doença clínica grave em filhotes com menos de 3 meses de idade, em comparação com aqueles a partir de 6 meses de idade. Surto foram relatados em toda a Europa, e a coinfeção com parvovírus canino também foi relatada.⁷²

O Pneumovírus canino é um membro da família Paramyxoviridae. Infecções foram relatadas em cães de 2 abrigos de animais nos Estados Unidos que tinham doença respiratória sem outros agentes causadores descobertos.⁷³ Outros vírus que foram identificados em cães com doença respiratória incluem reovírus canino, bocavírus canino e hepacavírus canino.¹³ O papel desses vírus na indução de doença respiratória não está claro, e investigação adicional é garantida para elucidar seus papéis individuais no CIRDC.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de doença associada com CIRDC começa com a coleta de um histórico e através de exame físico. Os agentes mais causadores de CIRDC têm curtos períodos de incubação variando de poucos dias até 2 anos. Um histórico de exposição a outros cães está frequentemente presente porque a maioria dos agentes é transmitida por inalação de gotículas respiratórias, embora a transmissão de fômites possa ocorrer com alguns patógenos. A maioria dos cães apresentará sinais clínicos leves de uma tosse paroxismal, grave; secreção ocular serosa; secreção nasal; e/ou espirro. Tipicamente, a energia e o apetite permanecerão normais. Cães que estão apresentando pirexia, letargia, diminuição do apetite, ou outros sinais clínicos mais graves provavelmente têm infecções bacterianas secundárias.

Hemograma completo, bioquímica sérica e urinálise são, geralmente normais ou mostram evidência de inflamação, incluindo neutrofilia leve a moderada, presença de neutrófilos de banda e linfopenia. Radiografias torácicas são frequentemente normais ou apresentam anormalidades leves variando de um padrão pulmonar intersticial a um broncointersticial. Cães com sinais clínicos mais graves ou infecção bacteriana secundária podem ter um padrão pulmonar alveolar.

Achados sobre o histórico, exame físico, exame de sangue e radiografias podem levantar suspeita de doença causada por um patógeno dentro do CIRDC; no entanto, um diagnóstico etiológico pode não ser elucidado sem testes diagnósticos específicos para o patógeno. Para cães que (1) apresentam sinais clínicos graves ou rapidamente progressivos, (2) apresentam sinais clínicos que duram mais de 7 a 10 dias, ou (3) existem em um cenário de surto, uma tentativa para obter um diagnóstico etiológico é recomendado.

Culturas bacterianas podem ser realizadas a partir de amostras obtidas de *swab* nasal, *swab* orofaríngeo, lavagem traqueal ou lavagem broncoalveolar. Culturas do trato respiratório superior devem ser interpretadas com cautela porque elas podem produzir o crescimento de flora normal, e muitos patógenos do CIRDC, como *B bronchiseptica*, podem ser isolados de animais saudáveis. O isolamento do mesmo patógeno de múltiplos animais dentro de um cenário de surto provavelmente seria mais significativo. A coleta de uma amostra de lavagem traqueal ou de lavagem broncoalveolar é indicada em cães com sinais clínicos mais graves ou evidência de pneumonia. O crescimento de um patógeno de CIRDC como *B bronchiseptica* ou *M cynos* em um cão com sinais clínicos consistentes pode oferecer algum suporte para seu desenvolvimento; no entanto, a coinfeção com outros patógenos ainda deve ser considerada, e resultados de teste negativos não descartam a presença de outros patógenos (como o CDV). O crescimento de múltiplas espécies bacterianas pode representar infecção ou contaminação secundária oportunística. Falsos-negativos podem ocorrer com baixa carga bacteriana ou se antimicrobianos tiverem sido administrados.

Testes diagnósticos moleculares, como aqueles baseados na reação em cadeia da polimerase (PCR), se tornaram amplamente disponíveis a partir de laboratórios comerciais. Painéis respiratórios foram desenvolvidos utilizando PCR em tempo real que detecta o ácido nucleico dos patógenos, incluindo CPIV, CAV-2, CDV, CRCoV, CHV, CIV, *B bronchiseptica*, e *Mycoplasma spp.*^{15,74-76} *Swabs* da cavidade nasal, cavidade orofaríngea, ou amostras coletadas do trato respiratório inferior podem ser submetidos para PCR. Resultados falsos-negativos podem ser comuns por causa da disseminação transitória ou de baixo nível ou da degradação da amostra durante o trânsito até o laboratório. A vacinação dentro das poucas semanas anteriores com vacinas atenuadas vivas pode levar a resultados falsos-positivos.⁷⁷

O isolamento viral está cada vez mais sendo substituído por testes de PCR, mas ainda é oferecido por laboratórios de virologia especializados (por exemplo, o Laboratório Diagnóstico de Saúde Animal na Universidade Cornell, Ithaca, NY, EUA). *Swabs* do trato respiratório superior ou amostras coletadas do trato respiratório inferior podem ser submetidas. O isolamento viral sofre alguns dos mesmos

obstáculos que a PCR com falsos-negativos por causa da disseminação viral baixo ou intermitente ou da degradação de partículas virais durante o trânsito. Se possível, o laboratório deve ser contatado antecipadamente sobre a coleta da amostra para fornecer instruções sobre as condições de armazenagem e transporte para as amostras coletadas.

Testes sorológicos para medição de anticorpos para patógenos virais de CIRDC estão disponíveis; no entanto, seu uso clínico é limitado porque os anticorpos que ocorrem em resposta à vacinação não podem ser distintos daqueles produzidos devido à infecção ou à infecção subclínica.

TRATAMENTO

O tratamento de cães com sinais não complicados de CIRDC normalmente envolve cuidado de apoio. Os sinais clínicos na maioria dos cães serão resolvidos sem tratamento, portanto, se os sinais clínicos estiverem presentes por menos de 1 semana e o cão estiver esperto com bom apetite, nenhuma terapia específica é recomendada de acordo com as diretrizes atuais.⁷⁸ Medicamentos expectorantes, como guaifenesina, não demonstraram ser benéficos para reduzir os sinais clínicos de CIRDC e, portanto, não são recomendados.⁶ O uso de um supressor de tosse pode ser considerado a fim de proporcionar alívio para os cães afetados e seus donos, principalmente porque a tosse pode persistir por semanas e pode ocorrer ao longo da noite. Medicamentos antitussígenos não sujeitos à receita médica podem ser, de alguma forma, eficazes para cães com sinais clínicos leves. Antitussígenos narcóticos, como a hidrocodona, são mais eficazes na redução dos sinais clínicos; no entanto, a administração é contraindicada em animais com tosse produtiva porque pode haver diminuição da eliminação das bactérias quando são administrados, predispondo a infecção secundárias.⁷⁹ Atualmente, não existem terapias antivirais aprovadas para cães com CIRDC e nenhuma recomendação publicada para a administração de antivirais contra a influenza comercialmente disponíveis utilizados na medicina humana; portanto, a terapia antiviral não é recomendada.

Cães que apresentam sinais clínicos que persistem além de 1 semana ou quaisquer sinais de pneumonia bacteriana, como pirexia, letargia, diminuição de apetite, ou um padrão pulmonar alveolar em radiografias de tórax, devem ser tratados com antimicrobianos. De preferência, o tratamento de patógenos bacterianos, *B bronchiseptica*, ou de patógenos secundários oportunistas deve ser orientado por teste de cultura e suscetibilidade, porque a resistência antimicrobiana está cada vez mais sendo reconhecida, principalmente entre isolados de *Bordetella*.

A terapia antimicrobiana empírica deve ser baseada no agente com mais probabilidade de estar presente. Doxiciclina é recomendada para cães com suspeita de infecção por *B bronchiseptica* ou *M cynos*. Se houver uma suspeita de que uma infecção bacteriana é secundária a uma infecção viral subjacente, antimicrobianos de amplo espectro são mais apropriados. Em casos graves, uma combinação de antimicrobiano parenteral que inclua uma fluoroquinolona e penicilina ou clindamicina é recombinada.⁷⁸

Cuidado de apoio adicional é aconselhável e deve ser adaptado à necessidade do paciente. Esse cuidado de apoio adicional pode incluir hidratação e/ou suporte nutricional, oxigenoterapia, nebulização e tapotagem. Deve-se ter cuidado para prevenir irritação adicional na traqueia evitando uma guia de pescoço e removendo gatilhos de latido.

PREVENÇÃO DE DOENÇA RESPIRATÓRIA INFECCIOSA CANINA

Existem vacinas disponíveis para muitos patógenos de CIRDC comuns (veja a **Tabela 1**): CAV-2, CDV, CPIV, CIV H3N8 e H3N2 e *B bronchiseptica*. Com exceção do CDV, essas vacinas não produzem imunidade esterilizante, mas, ao invés disso, diminuem a gravidades dos sinais clínicos e a magnitude da disseminação do patógeno.⁵ A vacina contra o CDV é uma vacina essencial que deve ser administrada em todos os cães. As demais vacinações são recomendadas em cães que apresentam risco de exposição.

As vacinas administradas tanto por via mucosa (intranasal ou transoral) quanto parenteral estão disponíveis para CPIV, CAV-2, e *B bronchiseptica*. A via de administração da vacina para esses patógenos e seu impacto sobre a resposta imune foram debatidos na literatura. A vacinação intranasal ou intraoral foi recomendada para melhorar as respostas imunes mucosas e permitir o rápido início de proteção em ambientes superlotados, como abrigos. No entanto, a vacinação mucosa pode, às vezes, resultar em doença induzida pela vacina, e pode ser difícil saber se a doença em um ambiente de abrigo é secundária à vacina ou uma infecção natural. Levantou-se, também, a preocupação de que as cepas da vacina intranasal de *B bronchiseptica* pode ser capaz de causar doença humana em indivíduos imunossuprimidos, muito embora haja falta de uma evidência molecular a esse respeito. A vacinação com vacinas intranasais é seguida pelo desenvolvimento de baixos títulos de imunoglobulina G (IgG) sérica, ao passo que as respostas da IgG sérica são maiores depois da vacinação parenteral.⁸⁰ Um estudo recente sugeriu que a vacinação intranasal pode proporcionar maior proteção clínica contra a provocação do que a vacinação oral.⁸¹ Estudos adicionais são garantidos para avaliar adicionalmente o tipo de vacina adequada para os cães. Vacinas parenterais estão disponíveis para a redução de sinais clínicos devido aos CIVs, incluindo vacinas H3N8 ou H3N2 individuais e vacinas combinadas (bivalentes).^{82,83} Não há vacinas comercialmente disponíveis para a redução dos sinais clínicos causados por CRCoV e CHV.

Embora a vacinação seja uma estratégia de prevenção maior, outras precauções devem ser tomadas porque a imunização não protege contra todas as infecções. Em situações de alojamento em grupo, medidas de precaução devem incluir um período de isolamento para cães que entram na população, monitoramento diário rigoroso quanto ao desenvolvimento de sinais clínicos dentro do grupo, e protocolos de quarentena para cães com sinais clínicos associados com CIRDC. Deve-se tomar cuidado para impedir a superlotação e o estresse dentro da população. Caso ocorra um surto, as instalações devem ter um protocolo de doença infecciosa em vigor para limitar a exposição aos outros cães do local, isolando os animais doentes da população em geral e aplicando protocolos de desinfecção apropriados. Deve-se fazer uma tentativa para determinar o agente etiológico de forma que prevenção orientada e protocolos de tratamento possam ser instituídos.

RESUMO

A doença respiratória contagiosa é um problema pervasivo em cães e animais de estimação alojados em grupo que se misturam com outros cães. Técnicas moleculares levaram a descobertas de patógenos do CIRDC que não estavam associados anteriormente com o complexo de doença e destacaram a importância das coinfeções na gravidade da doença. Com o aumento das viagens de cães pelo mundo, é provável que novos patógenos continuem a surgir como variantes do CIV nas últimas 2 décadas. Como não existem terapias específicas disponíveis para patógenos virais do CIRDC, e as vacinas disponíveis não carregam imunidade esterilizante, a prevenção de infecção é vital em cães alojados em grupos.

DIVULGAÇÃO

O Dr. J. E. Sykes recebe honorários e financiamento de pesquisa da Boehringer Ingelheim, Zoetis, Elanco, Merck, e IDEXX Laboratories.

REFERÊNCIAS

1. Buonavoglia C, Martella V. Canine respiratory viruses. *Vet Res* 2007;38:355-73.
2. Mitchell JA, Cardwell JM, Leach H, et al. European surveillance of emerging pathogens associated with canine infectious respiratory disease. *Vet Microbiol* 2017;212:31-8.
3. Anderson TC, Bromfield CR, Crawford PC, et al. Serological evidence of H3N8 canine influenza-like virus circulation in USA dogs prior to 2004. *Vet J* 2012; 191:312-6.
4. Barrell EA, Pecoraro HL, Torres-Henderson C, et al. Seroprevalence and risk factors for canine H3N8 influenza virus exposure in household dogs in Colorado. *J Vet Intern Med* 2010;24:1524-7.
5. Edinboro CH, Ward MP, Glickman LT. A placebo-controlled trial of two intranasal vaccines to prevent tracheobronchitis (kennel cough) in dogs entering a humane shelter. *Prev Vet Med* 2004;62:89-99.
6. Ford RB. Canine infectious respiratory disease. In: Greene CE, editor. *Infectious diseases of the dog and cat*. 4th edition. St. Louis (MO): Saunders Elsevier; 2013. p. 55-65.
7. Buonavoglia C, Decaro N, Martella V, et al. Canine coronavirus highly pathogenic for dogs. *Emerg Infect Dis* 2006;12:492-4.
8. Castleman W, Powe J, Crawford P, et al. Canine H3N8 influenza virus infection in dogs and mice. *Vet Pathol* 2010;47:507-17.
9. Decaro N, Buonavoglia C. An update on canine coronaviruses: viral evolution and pathobiology. *Vet Microbiol* 2008;132:221-34.
10. Dubovi EJ, Njaa BL. Canine influenza. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2008; 38:827-35.
11. Erles K, Shiu K-B, Brownlie J. Isolation and sequence analysis of canine respiratory coronavirus. *Virus Res* 2007;124:78-87.
12. Erles K, Toomey C, Brooks HW, et al. Detection of a group 2 coronavirus in dogs with canine infectious respiratory disease. *Virology* 2003;310:216-23.
13. Priestnall SL, Mitchell JA, Walker CA, et al. New and emerging pathogens in canine infectious respiratory disease. *Vet Pathol* 2014;51:492-504.
14. Damian M, Morales E, Salas G, et al. Immunohistochemical detection of antigens of distemper, adenovirus and parainfluenza viruses in domestic dogs with pneumonia. *J Comp Pathol* 2005;133:289-93.
15. Erles K, Dubovi EJ, Brooks HW, et al. Longitudinal study of viruses associated with canine infectious respiratory disease. *J Clin Microbiol* 2004;42:4524-9.
16. Larson LJ, Henningson J, Sharp P, et al. Efficacy of the canine influenza virus H3N8 vaccine to decrease severity of clinical disease after cochallenge with canine influenza virus and *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus*. *Clin Vaccine Immunol* 2011;18:559-64.
17. Maboni G, Seguel M, Lorton A, et al. Canine infectious respiratory disease: new insights into the etiology and epidemiology of associated pathogens. *PLoS One* 2019;14:e0215817.
18. Binns SH, Speakman AJ, Dawson S, et al. The use of pulsed-field gel electrophoresis to examine the epidemiology of *Bordetella bronchiseptica* isolated from cats and other species. *Epidemiol Infect* 1998;120:201-8.
19. Dawson S, Jones D, McCracken CM, et al. *Bordetella bronchiseptica* infection in cats following contact with infected dogs. *Vet Rec* 2000;146:46-8.
20. Foley JE, Rand C, Bannasch MJ, et al. Molecular epidemiology of feline bordetellosis in two animal shelters in California, USA. *Prev Vet Med* 2002;54:141-56.

21. Chalker VJ, Toomey C, Opperman S, et al. Respiratory disease in kennelled dogs: serological responses to *Bordetella bronchiseptica* lipopolysaccharide do not correlate with bacterial isolation or clinical respiratory symptoms. *Clin Di-agn Lab Immunol* 2003;10:352-6.
22. Decaro N, Mari V, Larocca V, et al. Molecular surveillance of traditional and emerging pathogens associated with canine infectious respiratory disease. *Vet Microbiol* 2016;192:21-5.
23. Schulz BS, Kurz S, Weber K, et al. Detection of respiratory viruses and *Bordetella bronchiseptica* in dogs with acute respiratory tract infections. *Vet J* 2014;201: 365-9.
24. Lavan R, Knesl O. Prevalence of canine infectious respiratory pathogens in asymptomatic dogs presented at US animal shelters. *J Small Anim Pract* 2015; 56:572-6.
25. Inatsuka CS, Xu Q, Vujkovic-Cvijin I, et al. Pertactin is required for *Bordetella* species to resist neutrophil-mediated clearance. *Infect Immun* 2010;78:2901-9.
26. Piloni MR, Harvill ET. The *Bordetella bronchiseptica* type III secretion system inhibits gamma interferon production that is required for efficient antibody-mediated bacterial clearance. *Infect Immun* 2006;74:1043-9.
27. Jacob-Dubuisson F, Reveneau N, Willery E, et al. Molecular characterization of *Bordetella bronchiseptica* filamentous haemagglutinin and its secretion machinery. *Microbiology* 2000;146:1211-21.
28. Weyrich LS, Rolin OY, Muse SJ, et al. A type VI secretion system encoding locus is required for *Bordetella bronchiseptica* immunomodulation and persistence in vivo. *PLoS One* 2012;7:e45892.
29. Vojtova J, Kamanova J, Sebo P. *Bordetella* adenylate cyclase toxin: a swift saboteur of host defense. *Curr Opin Microbiol* 2006;9:69-75.
30. Shrivastava R, Miller JF. Virulence factor secretion and translocation by *Bordetella* species. *Curr Opin Microbiol* 2009;12:88-93.
31. Mattoo S, Foreman-Wykert AK, Cotter PA, et al. Mechanisms of *Bordetella* pathogenesis. *Front Biosci* 2001;6:168-86.
32. Bemis DA, Greisen HA, Appel MJG. Pathogenesis of canine bordetellosis. *J Infect Dis* 1977;135:753-62.
33. Ellis JA. How well do vaccines for *Bordetella bronchiseptica* work in dogs? A critical review of the literature 1977-2014. *Vet J* 2015;204:5-16.
34. Randolph JF, Moise NS, Scarlett JM, et al. Prevalence of mycoplasmal and ure- aplasmal recovery from tracheobronchial lavages and prevalence of mycoplasmal recovery from pharyngeal swab specimens in dogs with or without pulmonary disease. *Am J Vet Res* 1993;54:387-91.
35. Chalker VJ, Owen WM, Paterson C, et al. Mycoplasmas associated with canine infectious respiratory disease. *Microbiology* 2004;150:3491-7.
36. Chandler JC, Lappin MR. Mycoplasmal respiratory infections in small animals: 17 cases (1988-1999). *J Am Anim Hosp Assoc* 2002;38:111-9.
37. Rosendal S. Mycoplasmas as a possible cause of enzootic pneumonia in dogs. *Acta Vet Scand* 1972;13:137.
38. Zeugswetter F, Weissenböck H, Shibly S, et al. Lethal bronchopneumonia caused by *Mycoplasma cynos* in a litter of golden retriever puppies. *Vet Rec* 2007;161: 626-7.
39. Hong S, Kim O. Molecular identification of *Mycoplasma cynos* from laboratory beagle dogs with respiratory disease. *Lab Anim Res* 2012;28:61-6.
40. Rosendal S, Vinther O. Experimental mycoplasmal pneumonia in dogs: electron microscopy of infected tissue. *Acta Pathol Microbiol Scand B* 1977;85B:462-5.
41. Timoney JF. The pathogenic equine streptococci. *Vet Res* 2004;35:397-409.

42. Chalker VJ, Brooks HW, Brownlie J. The association of *Streptococcus equisubsp. zooepidemicus* with canine infectious respiratory disease. *Vet Microbiol* 2003;95: 149-56.
43. Kim MK, Jee H, Shin SW, et al. Outbreak and control of haemorrhagic pneumonia due to *Streptococcus equi* subspecies *zooepidemicus* in dogs. *Vet Rec* 2007; 161:528-9.
44. Pesavento PA, Hurley KF, Bannasch MJ, et al. A clonal outbreak of acute fatal hemorrhagic pneumonia in intensively housed (shelter) dogs caused by *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus*. *Vet Pathol* 2008;45:51-3.
45. Acke E, Abbott Y, Pinilla M, et al. Isolation of *Streptococcus zooepidemicus* from three dogs in close contact with horses. *Vet Rec* 2010;167:102-3.
46. Priestnall SL, Erles K, Brooks HW, et al. Characterization of pneumonia due to *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* in dogs. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17:1790-6.
47. Paillot R, Darby AC, Robinson C, et al. Identification of three novel superantigenencoding genes in *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus*, *szef*, *szen*, and *szep*. *Infect Immun* 2010;78:4817-27.
48. Radhakrishnan A, Drobotz KJ, Culp WT, et al. Community-acquired infectious pneumonia in puppies: 65 cases (1993-2002). *J Am Vet Med Assoc* 2007;230: 1493-7.
49. Thrusfield M, Aitken C, Muirhead R. A field investigation of kennel cough: incubation period and clinical signs. *J Small Anim Pract* 1991;32:215-20.
50. Ditchfield J, Macpherson LW, Zbitnew A. Association of a canine adenovirus (Toronto A26/61) with an outbreak of laryngotracheitis (kennel cough). A preliminary report. *Can Vet J* 1962;3:238-47.
51. Appel M, Bistner S, Menegus M, et al. Pathogenicity of low-virulence strains of two canine adenovirus types. *Am J Vet Res* 1973;34(4):543-50.
52. Decaro N, Martella V, Buonavoglia C. Canine adenoviruses and herpesvirus. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2008;38:799-814.
53. Sykes JE. Chapter 17-Canine viral respiratory infections. In: Sykes JE, editor. *Canine and feline infectious diseases*. Saint Louis (MO): W.B. Saunders; 2014. p. 170-81.
54. Martella V, Elia G, Buonavoglia C. Canine distemper virus. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2008;38:787-97.
55. Appel M, Shek W, Summers B. Lymphocyte-mediated immune cytotoxicity in dogs infected with virulent canine distemper virus. *Infect Immun* 1982;37: 592-600.
56. Iwatsuki K, Okita M, Ochikubo F, et al. Immunohistochemical analysis of the lymphoid organs of dogs naturally infected with canine distemper virus. *J Comp Pathol* 1995;113:185-90.
57. Appel MJ, Menegus M, Parsonson IM, et al. Pathogenesis of canine herpesvirus in specific-pathogen-free dogs: 5- to 12-week-old pups. *Am J Vet Res* 1969;30: 2067-73.
58. Erles K, Brownlie J. Investigation into the causes of canine infectious respiratory disease: antibody responses to canine respiratory coronavirus and canine herpesvirus in two kennelled dog populations. *Arch Virol* 2005;150:1493-504.
59. Gadsden BJ, Maes RK, Wise AG, et al. Fatal canid herpesvirus 1 infection in an adult dog. *J Vet Diagn Invest* 2012;24:604-7.
60. Karpas A, Garcia FG, Calvo F, et al. Experimental production of canine tracheobronchitis (kennel cough) with canine herpesvirus isolated from naturally infected dogs. *Am J Vet Res* 1968;29:1251-7.

61. Kawakami K, Ogawa H, Maeda K, et al. Nosocomial outbreak of serious canine infectious tracheobronchitis (kennel cough) caused by canine herpesvirus infection. *J Clin Microbiol* 2010;48:1176-81.
62. Ledbetter EC, Kim SG, Dubovi EJ. Outbreak of ocular disease associated with naturally-acquired canine herpesvirus-1 infection in a closed domestic dog colony. *Vet Ophthalmol* 2009;12:242-7.
63. Ledbetter EC, Kim SG, Dubovi EJ, et al. Experimental reactivation of latent canine herpesvirus-1 and induction of recurrent ocular disease in adult dogs. *Vet Microbiol* 2009;138:98-105.
64. Payungporn S, Crawford PC, KouoTS, et al. Influenza A virus (H3N8) in dogs with respiratory disease, Florida. *Emerg Infect Dis* 2008;14:902-8.
65. Rivaille P, Perry IA, Jang Y, et al. Evolution of canine and equine influenza (H3N8) viruses co-circulating between 2005 and 2008. *Virology* 2010;408:71-9.
66. Voorhees IEH, Glaser AL, Toohey-Kurth K, et al. Spread of canine influenza A(H3N2) virus, United States. *Emerg Infect Dis* 2017;23:1950-7.
67. Newbury S, Godhardt-Cooper J, Poulsen KP, et al. Prolonged intermittent virus shedding during an outbreak of canine influenza A H3N2 virus infection in dogs in three Chicago area shelters: 16 cases (March to May 2015). *J Am Vet Med Assoc* 2016;248:1022-6.
68. McCandlish I, Thompson H, Cornwell H, et al. A study of dogs with kennel cough. *Vet Rec* 1978;102:293-301.
69. Ellis JA, Krakowka GS. A review of canine parainfluenza virus infection in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2012;240:273-84.
70. Erles K, Brownlie J. Canine respiratory coronavirus: an emerging pathogen in the canine infectious respiratory disease complex. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2008;38:815-25.
71. Yachi A, Mochizuki M. Survey of dogs in Japan for group 2 canine coronavirus infection. *J Clin Microbiol* 2006;44:2615-8.
72. Zicola A, Jolly S, Mathijs E, et al. Fatal outbreaks in dogs associated with pantropic canine coronavirus in France and Belgium. *J Small Anim Pract* 2012; 53:297-300.
73. Renshaw RW, Zylich NC, Laverack MA, et al. Pneumovirus in dogs with acute respiratory disease. *Emerg Infect Dis* 2010;16:993-5.
74. Bellau-Pujol S, Vabret A, Legrand L, et al. Development of three multiplex RT-PCR assays for the detection of 12 respiratory RNA viruses. *J Virol Methods* 2005;126: 53-63.
75. Jeoung H-Y, Song D-S, Jeong W, et al. Simultaneous detection of canine respiratory disease associated viruses by a multiplex reverse transcription-polymerase chain reaction assay. *J Vet Med Sci* 2012;75(1):12-0287.
76. Payungporn S, Chutinimitkul S, Chaisingh A, et al. Single step multiplex real-time RT-PCR for H5N1 influenza A virus detection. *J Virol Methods* 2006;131:143-7.
77. Ruch-Gallie R, Moroff S, Lappin MR. Adenovirus 2, *Bordetella bronchiseptica*, and parainfluenza molecular diagnostic assay results in puppies after vaccination with modified live vaccines. *J Vet Intern Med* 2016;30:164-6.
78. Lappin MR, Blondeau J, Boothe D, et al. Antimicrobial use guidelines for treatment of respiratory tract disease in dogs and cats: antimicrobial guidelines working group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases. *J Vet Intern Med* 2017;31:279-94.
79. Thrusfield MV, Aitken CGG, Muirhead RH. A field investigation of kennel cough: efficacy of different treatments. *J Small Anim Pract* 1991;32:455-9.

80. Ellis JA, Krakowka GS, Dayton AD, et al. Comparative efficacy of an Injectable vaccine and an intranasal vaccine in stimulating *Bordetella bronchiseptica*- reactive antibody responses in seropositive dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2002; 220:43-8.
81. Ellis JA, Gow SP, Waldner CL, et al. Comparative efficacy of intranasal and oral vaccines against *Bordetella bronchiseptica* in dogs. *Vet J* 2016;212:71-7.
82. Rodriguez L, Nogales A, Murcia PR, et al. A bivalent live-attenuated influenza vaccine for the control and prevention of H3N8 and H3N2 canine influenza viruses. *Vaccine* 2017;35:4374-81.
83. Rodriguez L, Nogales A, Reilly EC, et al. A live-attenuated influenza vaccine for H3N2 canine influenza virus. *Virology* 2017;504:96-106.