

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA



IMPACTO DA COINFECÇÃO POR CORONAVÍRUS EM CÃES COM
ENTERITE POR PARVOVÍRUS: UM ESTUDO COMPARATIVO

PATRÍCIA RAQUEL DUARTE GONÇALVES

ORIENTADORA:

Doutora Solange Judite Roque Coelho

Alves Gil Neves

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA



IMPACTO DA COINFECÇÃO POR CORONAVÍRUS EM CÃES COM
ENTERITE POR PARVOVÍRUS: UM ESTUDO COMPARATIVO

PATRÍCIA RAQUEL DUARTE GONÇALVES

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

JÚRI PRESIDENTE:

Doutor Rodolfo Assis Oliveira Leal

VOGAIS:

Doutora Solange Judite Roque Coelho

Alves Gil Neves

Doutora Eva Sofia Gonçalves da Cunha

ORIENTADORA:

Doutora Solange Judite Roque Coelho

Alves Gil Neves

DECLARAÇÃO RELATIVA ÀS CONDIÇÕES DE REPRODUÇÃO DA DISSERTAÇÃO

Nome: Patrícia Raquel Duarte Gonçalves

Título da Tese ou Dissertação: Impacto da Coinfecção por Coronavírus em Cães com Enterite por Parvovírus: Um Estudo Comparativo

Ano de conclusão: 2025

Designação do curso de
Mestrado ou de
Doutoramento: Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Área científica em que melhor se enquadra (assinale uma):

- Clínica Produção Animal e Segurança Alimentar
 Morfologia e Função Sanidade Animal

Declaro sobre compromisso de honra que a tese ou dissertação agora entregue corresponde à que foi aprovada pelo júri constituído pela Faculdade de Medicina Veterinária da ULISBOA.

Declaro que concedo à Faculdade de Medicina Veterinária e aos seus agentes uma licença não-exclusiva para arquivar e tornar acessível, nomeadamente através do seu repositório institucional, nas condições abaixo indicadas, a minha tese ou dissertação, no todo ou em parte, em suporte digital.

Declaro que autorizo a Faculdade de Medicina Veterinária a arquivar mais de uma cópia da tese ou dissertação e a, sem alterar o seu conteúdo, converter o documento entregue, para qualquer formato de ficheiro, meio ou suporte, para efeitos de preservação e acesso.

Retenho todos os direitos de autor relativos à tese ou dissertação, e o direito de a usar em trabalhos futuros (como artigos ou livros).

Concordo que a minha tese ou dissertação seja colocada no repositório da Faculdade de Medicina Veterinária com o seguinte estatuto (assinale um):

- Disponibilização imediata do conjunto do trabalho para acesso mundial;
- Disponibilização do conjunto do trabalho para acesso exclusivo na Faculdade de Medicina Veterinária durante o período de 6 meses, 12 meses, sendo que após o tempo assinalado autorizo o acesso mundial*;

* Indique o motivo do embargo (OBRIGATÓRIO)

Nos exemplares das dissertações de mestrado ou teses de doutoramento entregues para a prestação de provas na Universidade e dos quais é obrigatoriamente enviado um exemplar para depósito na Biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa deve constar uma das seguintes declarações (incluir apenas uma das três):

- É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TESE/TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.

Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, 20 de janeiro de 2025

Assinatura:

Patrícia Gonçalves

Agradecimentos

Agradeço à minha orientadora, a Professora Doutora Solange Gil Neves, pela disponibilidade, atenção e compreensão durante o período de estágio e elaboração desta dissertação.

A toda a equipa da UICB por me terem proporcionado o melhor estágio que podia alguma vez pedir.

À Doutora Alejandra Olim, à Doutora Diana Lopes e ao Doutor Miguel Maximino por tornarem todos os momentos em momentos de aprendizagem e criarem um ambiente seguro de partilha e aquisição de conhecimentos. À Sofia e à Carla por terem sempre muita paciência para me ensinar, ajudarem a lidar com o stress de colocar um cateter e, acima de tudo, por acreditarem sempre em mim. Às colegas com quem comparti estágio, Diana Rodrigues, Inês Santo António e Rita Pedrosa, convosco não só aprendi como também me diverti imenso.

Ao Professor Telmo Nunes, sem o qual toda a parte estatística desta dissertação não teria sido possível.

A todos os professores que, durante a minha vida, contribuíram para a minha formação.

Um muito obrigada ao grupo de amigos com os quais “escapei” de situações complicadas e com quem aprendi que nenhuma “bomba” se colocará no caminho das nossas conquistas. Espero continuar a partilhar vitórias convosco.

Um OBRIGADA a todas as pessoas que me acompanharam no percurso nesta faculdade. Em especial aqueles que maior apoio me proporcionaram e com os quais fui muito feliz. À Diana Rodrigues, com quem partilhei os 6 anos e com quem vivi os bons e maus momentos da vida universitária. Ao Paulo Alves, que passou de companhia de todos os exames a um amigo com quem, mesmo com o “bullying” constante, ainda consegui partilhar muito bons momentos. À Joana Barata, uma amiga com quem sempre me senti confortável para partilhar todas as conquistas, mas também as angústias. Espero que estejam comigo para sempre.

Às minhas afilhadas, Beatriz Pires, Daniela Osório, Joana Monteiro, Joana Barros e Leonor Costa Jorge, pela vossa amizade e por estarem sempre para mim quando precisei e me darem tanto carinho e força para continuar. O meu carinho por vocês é imenso e continuarei sempre aqui para vos apoiar, tanto na faculdade como na vida.

À Fátima e ao Manuel, que durante estes 6 anos me acolheram sempre de braços abertos em sua casa, que se tornou na minha casa longe de casa.

Aos meus companheiros de 4 patas, Xana, Nina, Xico e Kyara, que estiveram comigo durante este percurso e durante as grandes tardes de estudo.

Por fim, agradecer à minha família por todo o apoio durante estes anos e por tornarem possível a realização deste sonho.

Impacto da Coinfecção por Coronavírus em Cães com Enterite por Parvovírus: Um Estudo Comparativo

Resumo

A parvovirose canina, causada pelo parvovírus canino (CPV), é uma doença viral grave que afeta principalmente cachorros e tem uma alta taxa de mortalidade. Pouco se sabe sobre o efeito da coinfecção com outros vírus, nomeadamente o coronavírus.

O estudo agora desenvolvido analisou o impacto da coinfecção com coronavírus entérico canino (CCoV) em 35 cães diagnosticados com parvovirose. Os cães foram divididos em dois grupos: infectados apenas com CPV (grupo controlo) e coinfectados com CPV e CCoV (grupo coinfecção). Parâmetros clínicos e laboratoriais, como hematócrito, leucócitos, neutrófilos, albumina, proteínas totais, *score* clínico, tempo de hospitalização e ocorrência de Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica (SRIS), foram comparados entre os grupos.

Os resultados mostraram que o grupo coinfectado teve uma maior tendência para a redução nos níveis de albumina (*p-value* 0,7388) e proteínas totais (*p-value* 0,4582), o que sugere uma perda proteica mais acentuada devido à inflamação gastrointestinal. Foi possível comprovar a eficácia do tratamento a partir da comparação dos valores de *score* clínico à entrada e no momento de alta. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre a coinfecção e agravamento do prognóstico ou aumento no tempo de hospitalização (*p-value* 0,9866). Entre os cães coinfectados, 66,7% desenvolveram Síndrome da Resposta Inflamatória Sistémica (SRIS), em comparação a 60% no grupo controlo. Porém, essa diferença não apresentou significância estatística (*p-value* 0,6863).

Noutros estudos tinha sido verificada relevância clínica da coinfeção por coronavírus em animais infetados por parvovírus, mas neste estudo esta não foi observada. Poderá ser interessante a realização de mais estudos sobre o impacto de diversas variantes de coronavírus nos animais internados com diagnóstico de parvovirose.

Palavras-Chave: Parvovirose, Coronavírus, Coinfecção, SRIS, Cães;

Impact of Coinfection by Coronavirus in Dogs with Enteritis caused by Parvovirus: A Comparative Study

Abstract

Canine parvovirus, caused by the canine parvovirus (CPV), is a severe viral disease that primarily affects dogs and has a high mortality rate. Little is known about the effect of coinfection with other viruses, particularly coronavirus.

The study conducted analyzed the impact of coinfection with canine enteric coronavirus (CCoV) in 35 dogs diagnosed with parvoviral infection. The dogs were divided into two groups: those infected only with CPV (control group) and those coinfecting with CPV and CCoV (coinfection group). Clinical and laboratory parameters, such as hematocrit, leukocytes, neutrophils, albumin, total proteins, clinical score, hospitalization time, and the occurrence of Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), were compared between the groups.

The results showed that the coinfecting group had a greater tendency for reduced albumin (p-value 0,7388) and total protein levels (p-value 0,4582), suggesting more pronounced protein loss due to gastrointestinal inflammation. The effectiveness of treatment was confirmed by comparing clinical score values at admission and at discharge. There were no statistically significant differences between co-infection and worsening prognosis or increased hospitalization time (p-value 0,9866). Among the co-infected dogs, 66.7% developed Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), compared to 60% in the control group. However, this difference was not statistically significant (p-value 0,6863).

Other studies had found clinical relevance of coronavirus coinfection in animals infected with parvovirus, but this was not observed in this study. Further research on the impact of various coronavirus variants in animals hospitalized with parvovirus may be interesting.

Key-Words: Parvovirus, Coronavirus, Coinfection, SIRS, Dogs

Índice Geral

Agradecimentos	iii
Resumo	v
Abstract	vi
Lista de Tabelas	ix
Lista de Figuras	x
Lista de Gráficos	xi
Lista de Abreviaturas	xii
Parte I – Relatório do Estágio Curricular	1
Parte II – Revisão Bibliográfica	3
1. Parvovirose	3
1.1. História	3
1.2. Etiologia	3
1.3. Epidemiologia	4
1.4. Patogenia	5
1.5. Sinais Clínicos	5
1.6. Diagnóstico	6
1.7. Tratamento	7
1.8. Prognóstico	12
1.9. Prevenção	13
1.10. Profilaxia	13
2. Coinfeções	14
3. Coronavírus	16
3.1. Etiologia	16
3.2. Epidemiologia	17
3.3. Patogenia	17
3.4. Sinais Clínicos	18
3.5. Diagnóstico	18
3.6. Tratamento	19
3.7. Prognóstico	20
3.8. Prevenção/Profilaxia	20
4. Resposta de Inflamação Aguda	21
4.1. Sepsis e SRIS	21
4.2. Mecanismo da Resposta Inflamatória	23
4.3. Sinais Clínicos e Diagnóstico	25
4.4. Sepsis e a Parvovirose	26

Parte III – Comparação de parâmetros clínicos e analíticos em animais infetados apenas por parvovírus e infetados por parvovírus e coronavírus	28
1. Objetivo	28
2. Material e Métodos.....	28
2.1. Animais	28
2.2. Recolha de dados.....	29
2.3. Critérios de Inclusão e Exclusão.....	29
2.3.1. Critérios de Inclusão.....	29
2.3.2. Critérios de Exclusão	30
2.4. Score Clínico	30
2.5. Classificação de animais em SRIS.....	31
2.6. Análise Estatística.....	31
3. Resultados e Discussão.....	32
3.1. Animais	32
3.2. Caracterização da Amostra.....	33
3.3. Resultados analíticos.....	36
3.3.1. Hematócrito.....	36
3.3.2. Leucócitos.....	38
3.3.3. Neutrófilos.....	40
3.3.4. Linfócitos.....	41
3.3.5. Albumina	43
3.3.6. Proteínas Totais	44
3.3.7. Score Clínico.....	46
3.3.7.1. Score Clínico de Entrada no Internamento.....	46
3.3.7.2. Score Clínico do Fim de Internamento	47
3.3.8. Ocorrência de SRIS	48
3.3.9. Prognóstico.....	49
3.3.9.1. Tempo de internamento	49
3.3.9.2. Desfecho	51
4. Conclusão	55
Referências Bibliográficas	57

Lista de Tabelas

Tabela 1: Score Clínico adaptado de Mohr et al. (2003) e de Corda et al. (2023)	30
Tabela 2: Critérios para diagnóstico de SRIS (Sykes (2014b)).....	31
Tabela 3: Caracterização do grupo controlo (coronavírus negativos).....	34
Tabela 4:Caracterização do grupo com coinfeção parvovírus + coronavírus	35
Tabela 5: Prevalência de anemia em animais infetados por Parvovírus e em animais com coinfeção por Parvovírus + Coronavírus	37
Tabela 6: Estatísticas descritivas dos valores de hematócrito em animais infetados por Parvovírus e em animais com Parvovírus + Coronavírus.....	37
Tabela 7:Prevalência de leucopénia e leucocitose em animais infetados por Parvovírus e em animais com Parvovírus + Coronavírus.....	38
Tabela 8:Estatísticas descritivas dos valores de leucócitos em animais infetados por Parvovírus e em animais com Parvovírus + Coronavírus.....	39
Tabela 9:Prevalência de alterações na contagem de neutrófilos em animais infetados por Parvovírus e em animais com Parvovírus + Coronavírus.....	40
Tabela 10:Estatísticas descritivas dos valores de neutrófilos em animais infetados por Parvovírus e em animais com Parvovírus + Coronavírus.....	40
Tabela 11:Prevalência de alterações na contagem de linfócitos em animais infetados por Parvovírus e em animais com Parvovírus + Coronavírus.....	42
Tabela 12: Estatísticas descritivas dos valores de linfócitos em animais infetados por Parvovírus e em animais com Parvovírus + Coronavírus.....	42
Tabela 13: Alterações da albumina em animais infetados por Parvovírus e em animais com Parvovírus + Coronavírus.....	43
Tabela 14: Estatísticas descritivas dos valores de albumina em animais infetados por Parvovírus e em animais com Parvovírus + Coronavírus.....	44
Tabela 15: Prevalência de hipoproteinémia em animais infetados por Parvovírus e em animais com Parvovírus + Coronavírus	44
Tabela 16: Estatísticas descritivas dos valores de proteínas totais em animais infetados por Parvovírus e em animais com Parvovírus + Coronavírus.....	45
Tabela 17: Estatísticas descritivas dos valores de score clínico de entrada em animais infetados por Parvovírus e em animais com Parvovírus + Coronavírus	46
Tabela 18: Estatísticas descritivas dos valores de score clínico no fim de internamento em animais infetados por Parvovírus e em animais com Parvovírus + Coronavírus ...	47
Tabela 19: Tabela de Contingência para as distribuições de SRIS.....	48
Tabela 20: Estatísticas descritivas da duração de internamento (em dias) em animais infetados por Parvovírus e em animais com Parvovírus + Coronavírus	50

Lista de Figuras

Figura 1: Paciente com Parvovirose internado na UICB do HEV que iniciou fluidoterapia	8
Figura 2: Paciente com Parvovirose com Sonda de Alimentação nasoesofágica internado na UICB do HEV	10
Figura 3: Esquematização da resposta inflamatória na sepsis (Nedeva et al. 2019)...	24

Lista de Gráficos

Gráfico 1: Caracterização do estatuto vacinal dos animais internados na UICB com diagnóstico de parvovirose	33
Gráfico 2: Caracterização do grupo controlo por raça	34
Gráfico 3: Caracterização dos animais com coinfeção por raça	35
Gráfico 4: Mês de admissão ao internamento	36
Gráfico 5: Duração do internamento dependendo da presença ou ausência de coinfeção	49
Gráfico 6: Curva de sobrevivência	51

Lista de Abreviaturas

µL - microlitros	FMV – Faculdade de Medicina Veterinária
A-72 – Linha Celular	FPV - Vírus da Panleucopénia Felina
bpm – Batimentos por minuto	FR – Frequência Respiratória
C5a – Componente 5a do Complemento	g/dL – gramas por decilitro
C5aR – Recetor do Componente 5a do Complemento	G-CSF – Fator Estimulante de Colónias de Granulócitos
C5L2 – Recetor Transmembranário do Componente 5a do Complemento	HEV – Hospital Escolar Veterinário
CAdV – Adenovírus Canino	IgA – Imunoglobulina A
CaHV – Alfaherpesvírus Canino	IL-1 – Interleucina 1
CaKoV – Kobuvírus	IL-10 – Interleucina 10
CCoV - Coronavírus Canino	LPS – Lipopolissacarídeos bacterianos
CDV – Vírus da Esgana	mmHg – milímetros de mercúrio
CPV – Parvovírus Canino	PAMPs – <i>Pathogen-Associated-Molecular-Patterns</i>
DAMPs - <i>Damage-Associated-Molecular-Patterns</i>	PCO ₂ - Pressão Parcial do Dióxido de Carbono
DNA - Ácido Desoxirribonucleico	PCR – <i>Polymerase Chain Reaction</i> (Reação em Cadeia da Polimerase)
ELISA – <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> (Teste Serológico Imunoenzimático)	PFA – Proteína de Fase Aguda
FC – Frequência Cardíaca	PIF – Peritonite Infecciosa Felina
FDA - <i>Food and Drug Administration</i>	PRR - <i>Pattern-Recognition-Receptors</i>
FeLV – Vírus da Leucemia Felina	RNA – Ácido Ribonucleico
FIV – Vírus da Imunodeficiência Felina	rpm – Respirações por minuto

SOFA – *Sequential Organ Failure Assessment*

SRD – Sem Raça Definida

SRIS – Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica

TGEV – Vírus de Gastroenterite Transmissível Suína

TLR – *Toll-like Receptors*

TNF- α - Fatores de Necrose Tumoral Alfa

UICB – Unidade de Isolamento e Contenção Biológica

Parte I – Relatório do Estágio Curricular

O estágio curricular do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, que serviu de base para esta dissertação, foi realizado na área de Sanidade Animal. Este decorreu na Unidade de Isolamento e Contenção Biológica (UICB) do Hospital Escolar Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa (HEV FMV-ULisboa) entre 3 de setembro de 2023 e 29 de fevereiro de 2024. Este período correspondeu a 910 horas.

A UICB é o local destinado ao internamento e prestação de cuidados a animais de companhia com diagnóstico ou suspeita de doença infecciosa bem como daqueles cujo estatuto sanitário é desconhecido ou inexistente. Assim, podem ser destacados os internamentos de animais infetados por Parvovirose Canina, Leptospirose, Panleucopénia Felina, Calicivirose Felina, Herpesvírus Felino, Vírus da Imunodeficiência Felina (FIV), Vírus da Leucemia Felina (FeLV), Peritonite Infecciosa Felina (PIF) e infeções por bactérias multirresistentes.

Devido à casuística da UICB, é importante que existam diversas medidas preventivas de transmissão de doenças. Dentro destas, é essencial referir aquelas que são intrínsecas ao local como a presença de sistemas de pressão negativa, com filtros de ar de alta eficiência, em todas as salas de internamento. Os métodos de prevenção que são utilizados consistentemente pela equipa são a colocação de equipamentos de proteção individual (touca, máscara, bata, fato de zoonose, luvas e proteção de pés). Outro método de prevenção de contaminações cruzadas é a desinfeção regular das salas com Virkon[®]. Esta ocorria todas as manhãs e entre exames físicos de cada animal.

Durante o estágio, participei na rotina diária da UICB. Por nesta unidade se realizarem internamentos, as atividades aqui realizadas foram as relacionadas com monitorização dos pacientes, preparação de medicamentos e acompanhamento dos animais a qualquer exame complementar realizado (ecografia, ecocardiografia, radiografia, Tomografia Computorizada, Ressonância Magnética, ...). Participei ainda em intervenções, como colocação de cateteres endovenosos, administração de medicação, cálculo de taxas de fluidoterapia e da sua suplementação, quando necessária, colheita de amostras, colocação de sondas nasoesofágicas, execução de pensos e transfusões. Tive ainda oportunidade de presenciar a colocação de um cateter venoso central.

Participei na discussão dos casos clínicos e assim, na escolha dos exames complementares necessários a realizar e abordagem terapêutica.

Por este ser um local de referência de tratamento de doenças infecciosas, foi-me possível presenciar consultas de referência, consultas de seguimento e consultas de vacinação, tendo nestas a oportunidade de aprender a comunicar com os tutores, por nestas me permitirem obter a história pregressa/anamnese dos animais em consulta. Assim, foi-me possível expandir as competências de comunicação e adaptação da linguagem aos tutores.

Por se tratar de um hospital escolar, colaborei ainda nas aulas que decorriam na UICB, o que me permitiu consolidar conhecimentos sobre a prática clínica e, em específico, da área das doenças infecciosas.

Com a supervisão dos médicos veterinários da Unidade, foram organizadas sessões de "*journal club*". Nestas, eram analisados artigos e discutidos os pontos de vista. Eram assim consolidados conhecimentos que serviam de base à nossa prática clínica.

O estágio na UICB permitiu-me adquirir e aprofundar conhecimentos e competências fundamentais para a minha vida profissional, bem como competências pessoais como a capacidade de trabalho em equipa.

Parte II – Revisão Bibliográfica

1. Parvovirose

1.1. História

Existem dois tipos de parvovírus canino (CPV) que afetam canídeos: o CPV-1 e o CPV-2 (Tuteja et al., 2022). O CPV-1 foi descoberto em 1967 e, atualmente, não possui relevância clínica (Leisewitz, 2024). O CPV-2 é a variante mais importante, impactando tanto cães domésticos quanto selvagens, tendo uma distribuição global (Miranda et al., 2016). Esta variante surgiu em 1970 proveniente do vírus da panleucopénia felina (FPV), que se adaptou ao hospedeiro canino (Chang et al., 1992).

O CPV-2 tem sofrido alterações tanto na sua composição genética como nas suas características antigénicas (Miranda & Thompson, 2016). Estas mutações deram origem a novas variantes: CPV-2a, CPV-2b e CPV-2c (Miranda & Thompson, 2016).

A ocorrência de CPV tem sido reportada em diversos carnívoros selvagens (Santos et al., 2009), sendo que a variante CPV-2c já foi reportada no gato doméstico (Miranda et al., 2016).

1.2. Etiologia

A parvovirose é causada por um vírus do género Parvovirus. Este vírus, muito resistente no meio ambiente, é dos principais causadores de diarreias em cachorros (Parrish & Sykes, 2022).

Os viriões são de pequenas dimensões e sem envelope. A ausência deste é o que o torna estável e resistente a grandes oscilações de temperatura e pH, sendo assim também muito resistente à ação de agentes químicos (Decaro & Buonavoglia, 2012).

O seu material genético consiste numa cadeia simples de DNA (Decaro & Buonavoglia, 2012). A estrutura que garante a antigenicidade e a grande especificidade de hospedeiros é a cápside (Leisewitz, 2024).

1.3. Epidemiologia

Os animais da família *Canidae* são suscetíveis à infecção natural pelo CPV. Este vírus não é transmissível aos humanos nem a outras espécies (Nandi & Kumar, 2010).

A nível mundial, são reportados surtos que atingem 100% de morbidade e em que a mortalidade varia com a idade, registando-se uma taxa de 10% em animais adultos e de até 91% em cachorros (Leisewitz, 2024). Estes surtos tendem a ocorrer devido à presença de cães não vacinados, à interferência dos anticorpos maternos na imunização ativa e à grande capacidade de mutação viral que resulta na emergência de novas variantes que não estão cobertas pelas vacinas e não são facilmente detetáveis pelos testes laboratoriais existentes (Miranda & Thompson, 2016; Nandi et al., 2019).

O parvovírus é transmitido por via fecal-oral ou por fomites, sendo excretado nas fezes e vômito de animais infetados (Mylonakis et al., 2016; Parrish & Sykes, 2022). As principais fomites que contribuem para a transmissão indireta deste vírus são sapatos, brinquedos, comedouros, bebedouros e qualquer superfície inadequadamente desinfetada. Os roedores e os insetos também são considerados vetores da doença (Parrish & Sykes, 2022; Zaher, 2018).

Há evidência de que certas raças tais como Rottweiler, Pastor Alemão, Doberman Pinscher, entre outras apresentam risco aumentado de infecção (Leisewitz, 2024; Zaher, 2018). Também foi descrita uma menor suscetibilidade de infecção dos animais sem raça definida, quando comparados com os de raça pura (Zaher, 2018).

A infecção por parvovírus pode ocorrer em qualquer idade, mas a infecção mais grave tende a ocorrer em cães entre as 6 semanas e os 6 meses de idade (Nandi & Kumar, 2010; Zaher, 2018). Os animais estão protegidos contra a infecção nos primeiros dias de vida, aproximadamente até às 12-14 semanas, pelos anticorpos maternos. À medida que estes vão diminuindo a suscetibilidade à infecção vai aumentando (Leisewitz, 2024). Quando a imunidade fornecida pelos anticorpos maternos é insuficiente, deficiente ou interfere com o início da vacinação, os cachorros com menos de 6 meses de idade tornam-se mais suscetíveis à doença (Nandi & Kumar, 2010; Parrish & Sykes, 2022). Após o decréscimo dos anticorpos maternos deve ser iniciado o protocolo vacinal. A suscetibilidade de infecção natural é mais acentuada em animais não vacinados corretamente (Parrish & Sykes, 2022).

Existem animais infetados que não apresentam sinais clínicos, podendo estes excretar o vírus nas fezes, apresentando um aumento significativo das titulações de

anticorpos (Nandi & Kumar, 2010). Estes animais servem como fonte de contaminação para outros cachorros suscetíveis à doença (Nandi et al., 2019).

Animais com infecções concomitantes por outros vírus entéricos ou por parasitas, animais que se encontrem em locais com más condições sanitárias ou em situações de sobrepopulação e animais em situações causadoras de stress (por exemplo em situação de desmame) têm maior probabilidade de contrair infecção por parvovírus (Sykes, 2014).

1.4. Patogenia

O vírus entra no organismo por via oro-nasal, normalmente quando o cão lambe e/ou cheira fomites contaminadas (Decaro & Buonavoglia, 2012).

O CPV afeta células de rápida divisão no trato gastrointestinal, timo, linfonodos e medula óssea. Este vírus tem um grande tropismo para o trato gastrointestinal, destruindo-o, aumentando assim a propensão para infecções bacterianas secundárias, que podem ser agravadas por translocação bacteriana, bacteriemia ou endotoxemia. Os cães apresentam neutropenia devido à infecção na medula, mas também por sequestro de neutrófilos nos tecidos gastrointestinais afetados (Sykes, 2014).

Cães cujos progenitores não foram vacinados e que são infetados por parvovírus nas primeiras duas semanas de vida, sofrem sinais de miocardite devido à replicação deste vírus no coração. Quando os cachorros recebem os anticorpos maternos, esta manifestação clínica não é frequente pois estes conferem proteção dos neonatos (Tuteja et al., 2022).

1.5. Sinais Clínicos

Os sinais clínicos de parvovirose podem ser inicialmente mais inespecíficos como febre, letargia e perda de apetite (Leisewitz, 2024; Mylonakis et al., 2016). Posteriormente dá-se o aparecimento dos sinais gastrointestinais como vômito e diarreia, com ou sem presença de sangue, e dor abdominal (Mylonakis et al., 2016; Parrish & Sykes, 2022).

Quando ocorre hipoxia secundária a miocardite, hipoglicemia ou hemorragias, o animal fica mais propenso ao desenvolvimento de sinais neurológicos. Nestes casos, é preciso considerar a possibilidade de coinfeção pelo vírus da esgana (Parrish & Sykes, 2022).

1.6. Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se na identificação de sinais clínicos típicos desta infecção principalmente em animais jovens, não vacinados ou com vacinação incompleta (Mazzaferro 2020).

As alterações mais comumente encontradas ao hemograma são leucopénia por neutropenia e linfopenia. É possível detetar a presença de neutrófilos não segmentados como resposta à infecção. Em alguns animais pode ocorrer leucocitose por neutrofilia e monocitose aquando da recuperação da produção de células de defesa. Há um aumento mais rápido de neutrófilos e monócitos por estes terem o mesmo precursor celular (Pereira 2011). Apesar de a presença de neutropenia ser frequente em animais com esta infecção, esta não permite estabelecer um diagnóstico definitivo porque existem outras infeções que também podem causar neutropenia e diarreia como, por exemplo, a salmonelose. Alguns animais podem desenvolver anemia devido à perda de sangue pelas fezes (Sykes, 2014).

A nível de análises bioquímicas, estes cães apresentam com frequência hipoproteinémia, hipoalbuminemia e hipoglicemia. A hipoalbuminémia está relacionada à presença de uma resposta inflamatória e/ou perdas pelo trato gastrointestinal associada a possíveis hemorragias digestivas (DeBerry, 2024; Iris Kalli et al., 2010). A hipoglicémia está geralmente associada ao quadro de hiporexia, ou mesmo de anorexia muito usual em infeções por parvovírus (Mylonakis et al., 2016).

Alterações no ionograma como hiponatremia, hipocloremia e hipocaliemia são possíveis devido à perda de fluídos por via gastrointestinal (Cook, 2024). Relata-se casos de aumento das enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia em animais com sepsis bacteriana (Sykes, 2014).

A radiografia abdominal é, normalmente, o meio de diagnóstico usado para descartar a hipótese de corpo estranho. Em animais infetados por parvovirus, a radiografia poderá ter sinais como perda de detalhe na serosa e trato gastrointestinal repleto de líquido e gás (Parrish & Sykes, 2022).

A ecografia, embora possa evidenciar sinais pouco específicos como presença de líquido no trato gastrointestinal, diminuição da motilidade e mucosa espessada, desempenha um papel fundamental no diagnóstico de intusceção intestinal (Parrish & Sykes, 2022).

A confirmação de infecção é conseguida por ELISA, PCR, hemaglutinação, histopatologia, microscopia eletrónica ou isolamento viral (Sykes, 2014).

O método mais comum de detecção viral é o ELISA fecal, no entanto, a sensibilidade deste teste é baixa, podendo dar origem a falsos positivos se o animal já apresentar alguma dose vacinal. Resultados falsos negativos também podem ocorrer aquando da realização da confirmação por ELISA, isto porque para o teste ser positivo são necessárias 10^6 cópias virais na amostra. Logo, animais em estadios iniciais de infeção, com cargas virais mais baixas, com aumento da frequência de defecação ou com maior quantidade de anticorpos, podem ter um teste ELISA negativo e estarem infetados por parvovírus (Mazzaferro, 2020).

O teste da hemaglutinação baseia-se no facto de que o CPV promove a aglutinação dos eritrócitos, mas a sensibilidade e especificidade deste teste ainda não estão bem reportadas (Sykes, 2014).

O *Real-time* PCR é, atualmente, o teste mais usado para detecção viral, por este detetar cargas virais mais baixas em tempo reduzido. No entanto, este poderá ter resultado positivo em cães sem sinais de gastroenterite ou em cães com diarreia crónica e nestes é necessário considerar a quantidade de DNA viral detetado. Foram reportados falsos positivos em alguns animais após vacinação, mas já foram criados testes que conseguem distinguir vírus vacinal de vírus natural (Parrish & Sykes, 2022).

Atualmente, já são realizadas avaliações de diferentes biomarcadores de infeção que se correlacionam com a gravidade da doença e com a mortalidade. Está descrito o aumento do fator estimulador de colónias de granulócitos endógeno (G-CSF) em animais com infeção natural. Outros biomarcadores relatados anteriormente por apresentarem alterações em infeções por parvovírus são a proteína C reativa, o colesterol total, os triglicéridos e a lipase pancreática (Mazzaferro, 2020).

1.7. Tratamento

O tratamento de parvovirose é fundamentalmente um tratamento de suporte e sintomático baseado em dois pontos determinantes: o restabelecimento do equilíbrio de fluídos e eletrólitos e a prevenção de infeções bacterianas secundárias (Parrish & Sykes, 2022). Geralmente, os animais começam a apresentar sinais de melhoria quando as contagens leucocitárias normalizam. No entanto, estas infeções tendem a tornar-se mais complicadas se ocorrerem sequelas como pneumonia por aspiração, hipoglicémia, hipoalbuminémia, que pode levar a edemas, ou intusceção intestinal. Estas sequelas podem impactar diretamente a taxa de mortalidade e o tempo de internamento (Mazzaferro, 2020).

O restabelecimento do equilíbrio de fluidos e eletrólitos é alcançada com recurso à fluidoterapia. Nestes casos é crucial que o fluido escolhido seja isotónico com o sangue, por exemplo, o Lactato de Ringer. A taxa de administração depende do estado geral do animal, principalmente do seu grau de desidratação e do facto do mesmo se poder encontrar em choque. As hipocaliémias e as hipoglicémias são comuns nestes animais, pelo que aqueles que as tiverem devem ser suplementados com potássio e glucose (Leisewitz, 2024).



Figura 1: Paciente com Parvovirose internado na UICB do HEV que iniciou fluidoterapia

Nestes animais também é comum a ocorrência de hipoalbuminemia (Sykes, 2014). Se a concentração de albumina sérica for inferior a 2 g/dL, está indicada a administração de plasma ou colóides sintéticos para suporte oncótico (Birkbeck, 2023).

Em animais com anemia grave secundária a diarreias hemorrágicas, insuficiência da medula óssea ou parasitismo concomitante há a possibilidade de realização de transfusões de sangue total ou concentrado de eritrócitos (Mazzaferro, 2020). Estas são frequentemente utilizadas em animais com idade inferior a 6 meses, em cães de raça pura e em animais com leucopénia, neutropénia, linfopénia ou hipoalbuminémia. Taxas de sobrevivência mais altas foram demonstradas em comparação com animais que não receberam transfusões de sangue (Medeiros, 2024).

A microbiota fecal tem vários benefícios para o hospedeiro como nutrição enteral, proteção da barreira mucosa contra organismos patogénicos, regulação do sistema imunitário, manutenção da motilidade gastrointestinal e digestão de fibras complexas disponibilizando os seus nutrientes. As doenças gastrointestinais incluindo a enterite por parvovírus resultam na destruição da barreira gastrointestinal e disbiose com alteração da microbiota (Li et al., 2022). Estão descritas formas de corrigir estas alterações. Podem ser

usados probióticos, sendo referido em alguns estudos que os animais que beneficiaram da sua utilização apresentaram melhorias clínicas em relação à desidratação, apetite e incidência de vômitos e diarreia. Outros estudos não revelaram qualquer relação do uso de probióticos com a duração do internamento ou mortalidade (Mazzaferro, 2020; G. Q. Pereira et al., 2018).

Outro método de restaurar a microbiota fecal passa pela realização de transplante fecal. O transplante fecal é composto por bactérias, vírus, fagos, metabolitos e IgA que apresentam benefícios na regulação da disbiose e restauração da barreira gastrointestinal (Li et al., 2022). A sua eficácia terapêutica foi comprovada conseguindo-se reduzir a duração de internamento, ocorrendo uma resolução mais rápida da diarreia e aumentando a taxa de sobrevivência, reduzindo os custos económicos e risco de infeções nosocomiais (Mazzaferro, 2020; G. Q. Pereira et al., 2018).

Cães infetados por parvovírus apresentam maior risco de septicémia devido a disrupção da barreira mucosa intestinal e consequente translocação bacteriana. Para prevenir a ocorrência desta é conveniente a administração de antibióticos de elevado espectro de ação (Mylonakis et al., 2016).

A terapêutica escolhida deve apresentar ação contra bactérias Gram positivas, Gram negativas e anaeróbias (Mylonakis et al., 2016). O uso de ampicilina pode ser suficiente em alguns casos, no entanto, em animais com evidência de síndrome de resposta inflamatória sistémica (SRIS) devem ser usadas combinações de antibióticos como penicilina com fluoroquinolonas ou com aminoglicosídeos (Sykes, 2014). Assim, os antibióticos mais reportados são a penicilina, usada isoladamente ou em combinação com inibidores de beta-lactamases, cefalosporinas, fluoroquinolonas, metronidazol ou aminoglicosídeos (Schirò et al., 2022).

É importante ter em conta que o uso de fluoroquinolonas em animais jovens pode estar associado ao dano das cartilagens e que os aminoglicosídeos apenas devem ser usados em animais hidratados devido ao seu potencial nefrotóxico (Sykes, 2014).

Há estudos que revelam ainda um aumento significativo na resistência a certos antibióticos usados comumente no tratamento de parvovirose nomeadamente às cefalosporinas de terceira e quarta gerações e ao metronidazol. Isto impõe um risco para a saúde pública (Schirò et al., 2022).

Em adição a esta terapêutica, é necessário o controlo do vômito nestes pacientes. Para isso recorre-se ao uso de antieméticos (Mazzaferro, 2020). É usual a utilização de

maropitant e do ondansetrom. Podem ainda ser usados antagonistas dopaminérgicos como a metoclopramida em bólus ou em infusão contínua em cães com vômito intenso (Mylonakis et al., 2016). No entanto, a metoclopramida, por ter efeito procinético, deve ser usada com precaução devido ao risco de intusceção (Yalcin & Keser, 2017).

Na presença de enterite grave é frequente a dor abdominal nestes cães. Por isso, o tratamento com analgésicos nomeadamente com a buprenorfina é recorrente. Também o maropitant tem algum potencial redutor da dor visceral pelo que a utilização deste antiemético pode oferecer benefícios neste sentido (Mylonakis et al., 2016).

O suporte nutricional está associado a uma melhor integridade da mucosa, e isto é conducente a uma possível redução da translocação bacteriana. Por esta razão é crucial manter o aporte nutricional, por vezes com recurso a alimentação por sonda nasoesofágica (Mylonakis et al., 2016). Quanto mais prontamente se iniciar a administração de alimentação enteral melhor é o desfecho dos pacientes tanto em morbidade como em duração do internamento (Mazzaferro, 2020). Esta melhoria clínica mais rápida tem o potencial de reduzir o tempo e as despesas de hospitalização. Ao priorizar a gestão nutricional juntamente com as intervenções médicas há maior probabilidade de melhorar significativamente o prognóstico dos cães com parvovirose, conduzindo a uma melhor qualidade de vida e a maiores hipóteses de sobrevivência (Vieira, 2023).



Figura 2: Paciente com Parvovirose com Sonda de Alimentação nasoesofágica internado na UICB do HEV

A inclusão de soros anti-endotoxina no tratamento de parvovirose não obteve resultados conclusivos sobre a sua eficácia. Porém já foi provada a ineficácia da proteína bactericida e indutora da permeabilidade em diminuir a concentração de endotoxina e o tempo

de internamento e também não teve efeito na taxa de sobrevivência à infeção (Mylonakis et al., 2016).

O fator estimulador de colónias de granulócitos recombinante (G-CSF) é um estimulante da produção, diferenciação e maturação dos precursores dos granulócitos, aumentando a libertação de neutrófilos para a circulação (Cohn et al., 1999). A leucopénia em animais com infeção por CPV está muitas vezes relacionada com falha do sistema imunitário e associada à presença de bacteriémia (Mazzaferro, 2020). Há estudos que revelam melhorias após o uso deste fármaco. No entanto, outros estudos revelam o contrário (Mazzaferro, 2020). Sabe-se que os valores de G-CSF endógena aumentam com a neutropenia, mas o uso de G-CSF exógeno pode fornecer algum benefício. A falha de resposta pode ser explicada pelo facto de os pacientes aparecerem já com neutropenia ou pouco tempo antes desta ocorrer, ou seja, quando a medula já tem diminuição das reservas de neutrófilos (Cohn et al., 1999). Assim, o seu benefício ainda está por comprovar (Mylonakis et al., 2016).

O uso de interferões no tratamento de parvovirose tem vindo a ser mais investigado, nomeadamente, o uso de interferão-ómega recombinante de origem felina. Animais em que se administra esta substância têm uma diminuição da incidência de febre, vómitos, diarreia e mortalidade e aumento do apetite (Mazzaferro, 2020). O tratamento durante 3 dias consecutivos está relacionado com a redução de sinais clínicos e da mortalidade (De Mari et al., 2003).

O Oseltamivir é um antivírico inibidor da neuraminidase usado no tratamento da gripe humana (Mazzaferro, 2020). Foi testado o seu uso em animais infetados por CPV, tendo sido demonstrada a sua eficácia na melhoria de parâmetros hematológicos e na recuperação de peso. No entanto, não houve demonstração de decréscimo da morbidade, mortalidade ou da duração do internamento (Mazzaferro, 2020). Outro estudo também não revelou uma redução significativa do tempo de hospitalização, tratamento necessário, scores clínicos, morbidade ou mortalidade. No entanto, animais que receberam tratamento com Oseltamivir apresentaram maior ganho de peso em internamento (Savigny & Macintire, 2010). Devido à falta de evidência clínica sobre o benefício da utilização de Oseltamivir, este não é usado muito frequentemente no tratamento de parvovirose (Mylonakis et al., 2016).

Um fator de risco para ocorrência de infeção por parvovírus é a diminuição de anticorpos de origem materna. A administração de soros hiperimunes pode ser eficaz em reduzir os sinais clínicos e aumentar a taxa de sobrevivência (Mazzaferro, 2020). Foi, então, aprovado pela FDA um tratamento promissor efetuado a partir de um anticorpo monoclonal

que se liga ao parvovírus, neutralizando-o, bloqueando, assim, a sua entrada nos enterócitos e impedindo que estes sejam destruídos. Esta terapêutica pode ajudar a diminuir a quantidade de recursos usados no tratamento de suporte por estar relacionado com uma mais rápida resolução da linfopenia e de sinais clínicos como a diarreia grave, a febre, a inapetência e o vômito. A sua administração deve realizar-se por via intravenosa, em dose única e está indicada em cães com pelo menos 8 semanas de vida e resultado positivo a parvovírus canino (MyElanco, 2023; Seymour, 2023).

Por forma a avaliar a evolução clínica e a proceder aos ajustes terapêuticos considerados necessários, é fundamental a monitorização rigorosa dos cães. Esta é obtida a partir de exames clínicos rigorosos e reavaliação dos parâmetros analíticos (Leisewitz, 2024).

1.8. Prognóstico

O prognóstico depende da gravidade dos sinais clínicos no momento inicial do tratamento (Mazzaferro, 2020).

São fatores de pior prognóstico a presença de leucopénia, linfopenia, monocitopénia e neutropenia e a evidência de SRIS (Sykes, 2014). Linfopénia e hipoalbuminénia foram associados a um maior tempo de hospitalização bem como a presença de vômitos e letargia ((Mazzaferro, 2020; Sykes, 2014).

A combinação de fatores como leucopénia, disrupção da barreira gastrointestinal e sistema imunitário imaturo é o que torna mais provável o desenvolvimento de sepsis, que é a mais frequente causa de morte em infeções por parvovirus (Sykes, 2010).

Co-infeções com coronavírus e parasitismo gastrointestinal pioram o prognóstico e aumentam a mortalidade nos animais com parvovirose (Mazzaferro, 2020).

A decisão de internar um animal para receber o tratamento que necessita depende da capacidade financeira dos tutores, o que faz com que o prognóstico dependa ainda deste fator (Sykes, 2014). Quanto maior a disponibilidade financeira dos tutores, maior é a probabilidade de o animal ter recebido algum tratamento preventivo como vacinação e desparasitação, o que também melhora o prognóstico (Brady et al., 2012).

As taxas de sobrevivência variam entre 60 e 90% dependendo do estudo, terapêutica efetuada e resposta individual a esta (Mazzaferro, 2020). Geralmente, cachorros que sobrevivem aos primeiros 3 a 4 dias de tratamento recuperam completamente (Sykes, 2014).

1.9. Prevenção

A excreção do vírus nas fezes de cães selvagens e domésticos com infecção subclínica, representa a principal fonte de infecção para outros cães, especialmente em condições de sobrelotação ou falta de higiene, em abrigos ou canis (Mazzaferro, 2020).

Boas práticas de higiene, tanto dos espaços como do pessoal, são indispensáveis para a diminuição da propagação viral. Devido à grande resistência deste vírus no ambiente é pertinente que a desinfecção seja realizada com substâncias viricidas como o hipoclorito de sódio a 0,75% (Mazzaferro, 2020; Mylonakis et al., 2016).

O método mais eficaz de prevenção de infecção é o isolamento dos animais com maior risco de infecção, sendo de grande relevância a necessidade de educação dos tutores sobre os riscos de contacto dos cachorros com o vírus e sobre a importância das vacinas (Mazzaferro, 2020). Os animais que apresentam maior risco de infecção devem ser protegidos da exposição a materiais infectantes e outros animais até completarem a primovacinação (Day et al., 2016; Magalhães et al., 2022).

Em locais como hospitais veterinários, é crucial o uso de diferente equipamento de proteção individual entre diferentes pacientes, bem como a lavagem regular das mãos. Também o material usado durante as monitorizações deve ser regularmente limpo e desinfetado com substâncias que sejam eficazes na eliminação do vírus (Mazzaferro, 2020).

1.10. Profilaxia

Os cachorros adquirem anticorpos maternos a partir da ingestão de colostro, no entanto, estes vão diminuindo ficando os animais suscetíveis a infecção. Os anticorpos maternos podem ainda interferir com os anticorpos vacinais pelo que é necessário que sejam respeitados os protocolos vacinais de forma a reduzir este impacto (Mazzaferro, 2020).

A imunização é essencial para a proteção tanto do animal individual como da população pois reduz a quantidade de animais suscetíveis à doença (Mylonakis et al., 2016). Estão disponíveis vacinas vivas atenuadas e vacinas inativadas (Parrish & Sykes, 2022).

A primovacinação deve ser iniciada entre as 6 e as 8 semanas. Os reforços vacinais devem ser administrados em intervalos de 3 a 4 semanas até às 16 semanas. É recomendado

um novo reforço aos 6 meses ou ao ano de idade e, após a imunização completa, a revacinação pode ocorrer a cada 3 anos (Day et al., 2016; Parrish & Sykes, 2022).

Falhas vacinais podem ser observadas em animais jovens ou adultos (Mazzaferro, 2020). Há cada vez mais casos reportados de parvovirose em animais vacinados corretamente (Mylonakis et al., 2016). Estas falhas vacinais podem estar relacionadas à entrada em circulação de novas variantes de parvovírus que impõem um desafio para as medidas de prevenção aplicadas (Capozza et al., 2023), colocando-se em questão a eficácia das vacinas utilizadas contra estas novas variantes (Decaro et al., 2007).

A imunidade que provém da infecção natural por CPV-2 aparenta ser uma proteção contra reinfeção para a vida (Parrish & Sykes, 2022).

2. Coinfeções

A multiplicação viral nos órgãos linfóides resulta frequentemente em linfopenia e neutropenia, levando a um quadro de imunossupressão (Bird & Tappin, 2013). A imunodeficiência causada por agentes infecciosos pode ser resultante do comprometimento das barreiras de defesa ou desregulação das células imunitárias (Sykes, 2010). Devido à imunossupressão, estas infecções estão normalmente relacionadas com o aparecimento de infecções secundárias oportunistas por uma grande variedade de microorganismos (vírus, bactérias, fungos ou parasitas) (Bird & Tappin, 2013; Sykes, 2010).

A imunossupressão tem sido associada a doenças infecciosas oportunistas causadas por diversos agentes patogênicos como *Bordetella bronchiseptica*, *Candida* sp., *Clostridium piliforme*, *Toxoplasma gondii*, *Dirofilaria immitis*, *Mycoplasma cynos* e *Talaromyces marnefei* (Headley et al., 2018).

Em Medicina Veterinária é cada vez mais reportada a ocorrência de coinfeções por diferentes vírus. Estas podem causar doença mais grave e interferir com o diagnóstico e plano terapêutico (Balboni et al., 2022).

As infecções concomitantes por vírus gastrointestinais mais comumente encontradas com o CPV são com o vírus da esgana (CDV), o coronavírus entérico (CCoV), os adenovírus caninos (CAv-1 e CAv-2), o alfa herpesvírus canino (CaHV-1) e o kobuvírus (CaKoV) (Saltık, 2023; Tuteja et al., 2022).

Foi registada uma infeção por múltiplos agentes num cachorro de 43 dias, o qual revelou sinais neurológicos, como convulsões, e cegueira e teve como desfecho a sua morte súbita. Os agentes infecciosos encontrados neste animal foram o parvovirus (CPV-2), o vírus da esgana (CDV), os adenovírus (CAv-1 e CAv-2) e *Toxoplasma gondii* (Headley et al., 2013).

Em cães com diarreia podem estar associados outros agentes como *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *Clostridium perfringens* e *Escherichia coli* beta-hemolítica. Parasitas entéricos como *Giardia* spp., *Toxocara* spp e *Cytoisospora* spp. também são encontrados em cachorros (Duijvestijn et al., 2016).

Foi descrita a coinfeção por *Cryptosporidium parvum*, uma coccídea intestinal, num cachorro de 9 semanas com gastroenterite aguda por parvovírus (Denholm et al., 2001).

Adicionalmente, devido às lesões no epitélio intestinal que levam à destruição das vilosidades, pode ocorrer translocação bacteriana da microbiota intestinal, dando origem a infeções secundárias (Bird & Tappin, 2013; Mazzaferro, 2020; Mylonakis et al., 2016). A microbiota é constituída por bactérias aeróbias e anaeróbias dentre as quais estão presentes *Escherichia coli* e *Clostridium perfringens* (Suchodolski, 2022). A penetração destas bactérias na corrente sanguínea leva ao desenvolvimento de um quadro de septicémia (Bird & Tappin, 2013).

São ainda descritas coinfeções por parasitas gastrointestinais principalmente por *Toxocara canis*, *Ancylostoma caninum*, *Giardia duodenalis* e coccídias (Xavier De Castro et al., 2007).

Em infeções mistas, um dos agentes infecciosos poderá estar suprimido pelo outro, pode ocorrer supressão de ambos ou pode haver um efeito cumulativo, aumentando a virulência de ambas as infeções (Saltik, 2023).

Os agentes patogénicos, se funcionarem sinergicamente, podem aumentar a sua virulência, contribuindo para um maior impacto da doença no hospedeiro. Assim, interações entre agentes podem alterar as dinâmicas destes, diminuir a saúde do hospedeiro e ter um grande impacto no sucesso das estratégias de controlo e tratamento (Baumann Da Rocha Gizzi et al., 2014).

Normalmente, associamos os sinais clínicos de doença a um único vírus que pode ser isolado dos indivíduos. Contudo, esta abordagem pode omitir a deteção de outros agentes causadores de doença que podem comprometer o prognóstico ou a deteção viral. Esta pode

conduzir à interferência viral, onde um vírus suprime a replicação de outros (Kumar et al., 2018).

As coinfeções virais podem ainda modular a virulência e morte celular, alterando a gravidade e epidemiologia (Kumar et al., 2018).

Vários agentes podem ser causadores de gastroenterite aguda em cães. O parvovírus e o coronavírus (CCoV) são considerados os agentes virais entéricos mais comuns mundialmente (Duijvestijn et al., 2016).

Está descrito um efeito sinérgico da coinfeção de coronavírus entérico com parvovirus do tipo 2 que aumenta a gravidade da doença entérica (Haake et al., 2020). Isto porque na fase de recuperação de uma infecção por coronavírus entérico, as células intestinais encontram-se em rápida divisão criando um local ideal para a replicação do CPV e, assim, agravando a infecção por parvovírus (Bandai et al., 1999).

3. Coronavírus

3.1. Etiologia

A infecção por coronavírus foi descrita pela primeira vez em 1971. No entanto, já havia anteriormente evidência serológica da relação entre a infecção de cães com o vírus de gastroenterite transmissível suína (TGEV) (Pratelli, 2005).

Os coronavírus podem manifestar-se sob várias apresentações clínicas, desde bronquites a gastroenterites, hepatites, encefalites ou peritonite infecciosa e são capazes de infetar mamíferos e aves (Pratelli, 2006).

Os vírus da família *Coronaviridae* são vírus RNA que têm à sua superfície proteínas *spike* (Haake et al., 2020). Estas proteínas são as responsáveis pela ligação viral aos recetores nas células alvo e pela fusão de membranas. Assim, são os maiores estimulantes para a produção de anticorpos neutralizantes (Tizard, 2020).

Os cães podem contrair duas doenças distintas causadas por coronavírus. A doença respiratória causada por um betacoronavírus e a doença entérica que é causada por um alfacoronavírus (Tizard, 2020).

A infecção por coronavírus começou por ser considerada uma infecção do intestino delgado pouco grave e autolimitante em cachorros, no entanto, em 2005 foi reportado um

surto de uma variante de coronavírus que causava doença entérica e sistêmica fatal e que se assemelhava a infecções por parvovírus (Castro et al., 2013).

Este vírus está em contínua evolução, provavelmente devido a mutações e recombinações genéticas que alteram a virulência e o tropismo do mesmo (Haake et al., 2020).

3.2. Epidemiologia

Os coronavírus afetam humanos e outros mamíferos e aves, causando doença intestinal, respiratória, neurológica ou sistêmica (Haake et al., 2020).

O coronavírus entérico é um vírus que infeta cães mundialmente. Apesar de não ser reconhecido como um agente de grande relevância, muitos estudos revelam a sua associação com diarreias em cães (Haake et al., 2020). É um vírus caracterizado pela sua alta morbidade, mas baixa taxa de mortalidade (Decaro & Buonavoglia, 2011).

Foi demonstrada uma maior prevalência deste em locais de grande densidade populacional como canis (Decaro & Buonavoglia, 2011; Haake et al., 2020).

A prevalência de coronavírus entérico detectado por PCR em animais com quadro clínico de diarreia tem sido reportada como variável entre 15 e 42% em cães de estimação e de até 73% em cães em canis (Godsall et al., 2010a).

O vírus é excretado nas fezes sendo a sua via de infecção a fecal-oral (Decaro & Buonavoglia, 2011; Pratelli, 2005).

3.3. Patogenia

As células alvo da infecção por CCoV são as do epitélio do intestino delgado. As células do colon são resistentes à infecção (Pratelli, 2005).

O coronavírus infeta os enterócitos das vilosidades intestinais e é neste local que se replica. Como resultado, há degeneração celular e necrose dos enterócitos, que sofrem atrofia. Consequentemente, haverá atrofia das próprias vilosidades intestinais o que leva a sinais clínicos resultantes da má digestão, má absorção e diarreia (Haake et al., 2020).

A produção de anticorpos locais (IgA) permite restringir a propagação viral nas células intestinais e, assim, abrandar a progressão da infecção (Pratelli, 2006).

Apesar de normalmente este vírus apresentar um grande tropismo para o trato gastrointestinal, não causando doença sistêmica, já foram descritos casos de cães infectados experimentalmente, onde foi isolado o coronavírus em tecidos como fígado, pulmões e tonsilas (Decaro & Buonavoglia, 2011).

Estudos realizados em cultura de células revelam a possibilidade de o coronavírus causar a apoptose das células, o que se torna prejudicial para os tecidos causando destruição e respostas inflamatórias mais graves (Ruggieri et al., 2007).

O período de excreção pode variar entre 6 a 9 dias pós infecção. Porém, há animais que excretam durante um período de tempo mais longo de até 6 meses (Pratelli, 2006).

Mutações pontuais ou mutações por deleção das proteínas estruturais e não estruturais foram associadas a alteração de virulência e tropismo do coronavírus (Buonavoglia et al., n.d.).

3.4. Sinais Clínicos

Os sinais clínicos mais típicos são sinais de gastroenterite como perda de apetite, vômitos, diarreia e desidratação (Decaro & Buonavoglia, 2011). Geralmente, a infecção ocorre sem a presença de febre (Pratelli, 2006).

Os coronavírus sofrem facilmente mutação podendo assim causar doença entérica mais grave acompanhada de febre, letargia, diarreia hemorrágica e sinais neurológicos como ataxia ou convulsões (Decaro & Buonavoglia, 2011).

A doença raramente causa a morte, porém esta pode ocorrer principalmente como consequência de infecções mistas com parvovírus, adenovírus ou esgana ou por infecção com estirpes de coronavírus mais virulentas (Decaro & Buonavoglia, 2011).

3.5. Diagnóstico

O diagnóstico não pode ser baseado apenas em sinais clínicos visto estes serem parecidos aos sinais de doenças causadas por outros agentes (Decaro & Buonavoglia, 2011).

Os parâmetros hematológicos e bioquímicos são muito pouco específicos e não permitem realizar o diagnóstico do agente causador de doença entérica. No entanto, dão informações relativamente a prognóstico e à resposta a terapêutica. Normalmente estes animais apresentam alterações nas análises hematológicas e bioquímicas como linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, hipoproteinemia e hipoglicemia. Apenas a linfopenia mostrou grande correlação com o prognóstico em animais infetados com coronavírus (Castro et al., 2013).

A deteção de anticorpos contra o coronavírus pode ser realizada através de neutralização viral ou ELISA, sendo o ELISA mais sensível (Pratelli, 2006).

O coronavírus pode ser detetado por isolamento viral com células de timo e derivadas de fibrossarcoma de linha canina (A-72) (Pratelli, 2005), seguido de imunofluorescência para a deteção viral. No entanto, devido à sua instabilidade no ambiente, este só é realizado com sucesso tendo elevadas quantidades virais e capacidade de manter a cadeia de frio. Já a deteção por PCR parece ser mais sensível mesmo com baixas cargas virais (Decaro & Buonavoglia, 2011).

Foi ainda investigada a possibilidade de um sistema de deteção viral múltipla por PCR que tornaria o diagnóstico mais eficiente, mais barato e mais específico. Este baseia-se na testagem de três agentes virais comuns que causam sinais similares que são o parvovírus (CPV-2), o coronavírus (CCoV) e o adenovírus (CAAdV). Este estudo comprovou a eficácia deste método passando este a ser uma ferramenta disponível para uso no diagnóstico clínico e laboratorial (Deng et al., 2018).

3.6. Tratamento

Não existe um tratamento específico para a infeção por coronavírus. Sendo também neste caso baseado no tratamento de suporte e sintomático por forma a manter o equilíbrio eletrolítico e reduzir os sinais clínicos como vômito, diarreia ou desidratação (Decaro & Buonavoglia, 2011).

Animais positivos a coronavírus entérico muitas vezes não necessitam de receber terapêutica antiemética por apresentarem quadros de vômito menos graves ou menos prolongados que animais infetados pelo parvovírus (Godsall et al., 2010a).

Antibióticos de largo espectro podem ser adicionados ao tratamento para tratar infecções secundárias, caso haja necessidade. No entanto, raramente são indicados (Decaro & Buonavoglia, 2011).

3.7. Prognóstico

Como já referido, o coronavírus não tem uma grande taxa de mortalidade associada, apesar da sua alta morbidade. Já foi demonstrado, porém a ocorrência de pior prognóstico em casos de infecção dupla por coronavírus e parvovírus (Castro et al., 2013).

3.8. Prevenção/Profilaxia

Os anticorpos maternos são normalmente em quantidade reduzida e apenas estão presentes durante as primeiras 4 a 5 semanas de vida (Pratelli, 2005).

A prevenção de infecção está relacionada com a produção de anticorpos locais (IgA) em quantidades protetoras no intestino (Pratelli, 2006; Tizard, 2020).

Devido ao longo período de excreção, é imprescindível encontrar estratégias de proteção especialmente em canis e abrigos (Pratelli, 2006).

A utilidade da vacinação é controversa. Existem vacinas inativadas e vivas atenuadas (Tizard, 2020). Não existem ainda vacinas disponíveis contra a estirpe de coronavírus causadora de doença sistêmica (Decaro & Buonavoglia, 2011). Segundo Decaro, 2011, as vacinas inativadas não mostraram ser eficazes na proteção de infecção apesar de induzirem a produção de elevada quantidade de anticorpos. Segundo Tizard, 2020, a vacina protege contra a doença, mas não protege de infecção. Animais vacinados por via parenteral não criam uma boa resposta de imunidade local, excretando assim o vírus nas fezes.

Foi estudado o efeito da via de administração das vacinas vivas modificadas na eficácia da resposta imunitária. Segundo o estudo de Pratelli, os animais vacinados tanto por via intramuscular como oronasal não apresentavam sinais clínicos aquando de uma infecção. No entanto, também constatou que os animais vacinados pela via oronasal, ao contrário dos que recebiam a vacinação intramuscular, não excretavam o vírus nas fezes. Já Tizard menciona que os animais vacinados pela via intramuscular não apresentavam excreção viral

enquanto os vacinados oronasalmente apresentavam excreção em média durante 6 dias. A vacinação com vacinas inativadas reduziu a excreção viral nas fezes (Tizard, 2020).

A infeção natural após exposição ao vírus entérico confere imunidade, durante tempo indeterminado, à reinfeção apesar do título de anticorpos poder ser muito reduzido (Pratelli, 2005). No entanto, não confere proteção completa contra a infeção por outra estirpe (Tizard, 2020).

A desinfecção com soluções de hipoclorito a 3% mostra-se muito eficaz na eliminação do CCoV, mas não previne a transmissão direta entre cães. Assim, é determinante para a prevenção de doença evitar o contacto com cães infetados e as suas excreções (Pratelli, 2005).

4. Resposta de Inflamação Aguda

A inflamação é um processo essencial para alertar a presença de uma infeção ao sistema imunitário e assim, mobilizar os mecanismos de defesa para combater o agente patogénico (Nedeva et al., 2019).

Esta resposta inflamatória é iniciada por uma resposta de fase aguda que corresponde a uma reação não específica a perturbações na homeostase com a estimulação da produção de Proteínas de Fase Aguda (PFA) (Malin & Witkowska-Piłaszewicz, 2022). As PFAs são marcadores sensíveis mas não específicos de processos inflamatórios sistémicos (Malin & Witkowska-Piłaszewicz, 2022). Estas proteínas apresentam um aumento nas primeiras 4 a 24h após o estímulo (Malin & Witkowska-Piłaszewicz, 2022).

Na prática clínica, a Proteína C-reativa é a PFA mais medida para detetar e monitorizar atividade inflamatória sistémica e a eficácia de tratamentos por ser mais sensível que alterações na contagem de leucócitos (Malin & Witkowska-Piłaszewicz, 2022).

4.1. Sepsis e SRIS

O sistema imunitário consegue combater a maioria das infeções com uma quantidade impercetível de inflamação. Esta resolução rápida de infeção depende da regulação da ação das citocinas. As citocinas são um componente essencial no início da resposta inata e também da resposta adaptativa (Nedeva et al., 2019).

A Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica é um estado de hiperinflamação que pode ocorrer devido à presença de infecção ou qualquer outro tipo de trauma ou lesão (Balk, 2014).

Para um cão ser diagnosticado com SRIS tem de apresentar pelo menos dois dos seguintes quatro critérios (Alves et al., 2020). Estes critérios são os descritos por Sykes (2014b), nomeadamente, a temperatura $< 37.8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ou $> 39.4\text{ }^{\circ}\text{C}$, a frequência cardíaca > 140 bpm, a frequência respiratória > 30 rpm ou a $\text{PCO}_2 < 32$ mmHg (venoso ou arterial) e leucócitos < 6000 ou > 16000 células/ μL ou $> 3\%$ neutrófilos não segmentados (Ngwenyama, 2021; Sykes, 2014).

O desenvolvimento de sepsis está associado a uma resposta inflamatória desregulada. Esta associa-se a uma alteração no equilíbrio de redução-oxidação, levando o organismo a um estado oxidativo. A esta ocorrência segue-se o desenvolvimento de SRIS, falência multiorgânica e choque séptico. Este desfecho é induzido pela produção excessiva de citocinas proinflamatórias potentes (Bosmann & Ward, 2013).

Durante a sepsis, o estímulo que é reconhecido pelo sistema imunitário é maior do que em infeções regulares, havendo um descontrolo da ação das citocinas devido a sobre-estimulação das células que reconhecem os agentes patogénicos (Nedeva et al., 2019).

Quando há suspeita de sepsis devem ser monitorizados alguns parâmetros vitais como temperatura, frequência cardíaca e frequência respiratória e posteriormente comparados com os critérios de SRIS. O diagnóstico de sepsis é realizado com base nos critérios de SRIS tendo que, cumulativamente, ser confirmada a presença de infecção (Alves et al., 2020).

Em 1991 foi realizado um consenso, do qual resultou uma definição mais precisa de SRIS, distinguindo este conceito do de sepsis (Bone et al., 1992).

Assim, o termo sepsis aplica-se quando se verifica uma resposta excessiva e desregulada pelo organismo a uma infecção, que resulta em lesões orgânicas e consequentemente disfunção orgânica, colocando em risco a vida do indivíduo (Singer et al., 2016). Já a Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica trata-se de uma resposta fisiológica por inflamação sistêmica a uma lesão não específica, que pode ou não ter origem infecciosa, na qual se manifestam um conjunto de sinais clínicos (Ngwenyama, 2021; Singer et al., 2016).

A falência multiorgânica é descrita no consenso de 1991 como a presença de órgãos com função alterada num paciente com doença aguda sendo que a homeostase não

consegue ser mantida sem que haja intervenção. Esta deve ser considerada sempre que, pelo menos 2 sistemas orgânicos, que se encontrem distantes do local de infeção, se encontrem com função alterada (Alves et al., 2020).

Por forma a determinar o risco de mortalidade, baseado na disfunção orgânica de pacientes em sepsis, foi validado o SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) score, que corresponde à pontuação sequencial de avaliação de falência orgânica. Este, pode ser usado como indicador de prognóstico e avalia os graus de disfunção respiratória, de coagulação (contagem de plaquetas), hepática, cardiovascular, renal e do sistema nervoso central (*Score Glasgow*) (Ngwenyama, 2021).

4.2. Mecanismo da Resposta Inflamatória

A patogénese da sepsis é constituída por duas fases distintas em resposta à inflamação sistémica. Uma fase inicial de hiperinflamação – produção massiva de citocinas – que evolui para uma fase de prolongada imunossupressão (Nedeva et al., 2019).

A resposta imunitária inata é facilitada pela ativação de *Pattern-Recognition-Receptors* (PRR). Estes podem ser ativados por *Pathogen-Associated-Molecular-Patterns* (PAMPs), como LPS, ou por *Damage-Associated-Molecular-Patterns* (DAMPs), que podem ser mitocôndrias provenientes de tecidos lesados (Nedeva et al., 2019).

Estes padrões são reconhecidos por *Toll-like receptors* (TLRs) presentes nas células apresentadoras de antígenos que podem ser macrófagos ou células dendríticas (Nedeva et al., 2019). Quando se dá esta ligação, há a libertação de fatores pró inflamatórios que promovem a produção de citocinas inflamatórias e quimiocinas (Nedeva et al., 2019).

As principais citocinas produzidas no processo de sepsis são a TNF- α e a IL-1. Estas ativam células imunitárias que iniciam a produção de mais mediadores inflamatórios e, consequentemente, aumentam a resposta imunitária (Nedeva et al., 2019).

Associa-se a este processo um aumento na expressão de moléculas de adesão nas células fagocitárias (monócitos e neutrófilos) e nas células endoteliais, conducente a uma acumulação destas células nos órgãos (Bosmann & Ward, 2013).

A ativação do complemento também integra o processo de desenvolvimento de sepsis. Esta é iniciada pelos PAMPs e DAMPs, tal como a cascata de citocinas (Nedeva et al., 2019).

O péptido C5a do complemento liga-se aos seus recetores (C5aR, C5L2) (Bosmann & Ward, 2013) e esta ligação causa alteração da função dos neutrófilos, que resulta em lesão tecidual (Nedeva et al., 2019). Para além disto, também inibe a sinalização da resposta inata e, assim, o que leva ao comprometimento da função fagocitária (fagocitose, quimiotaxia) (Bosmann & Ward, 2013). Tem também efeitos na coagulação, comprometendo a integridade da barreira endotelial e colocando o organismo num estado pro-coagulante (Nedeva et al., 2019). Adicionalmente, a ativação do complemento amplifica a resposta inflamatória, estimulando a produção de citocinas (Nedeva et al., 2019).

As acumulações de células nos órgãos, em conjunto com os produtos da ativação do complemento, contribuem para a lesão orgânica e, conseqüentemente, para a letalidade da sepsis (Bosmann & Ward, 2013).

A coagulopatia tem sido associada ao processo de sepsis. Há ativação da trombina, que leva à formação de complexos de fibrina seguidos de trombocitopenia. A disseminação e deposição de microtrombos está associada a falência orgânica (Nedeva et al., 2019).

Este processo inicial de resposta pró-inflamatória encontra-se esquematizado na parte superior da Figura 3.

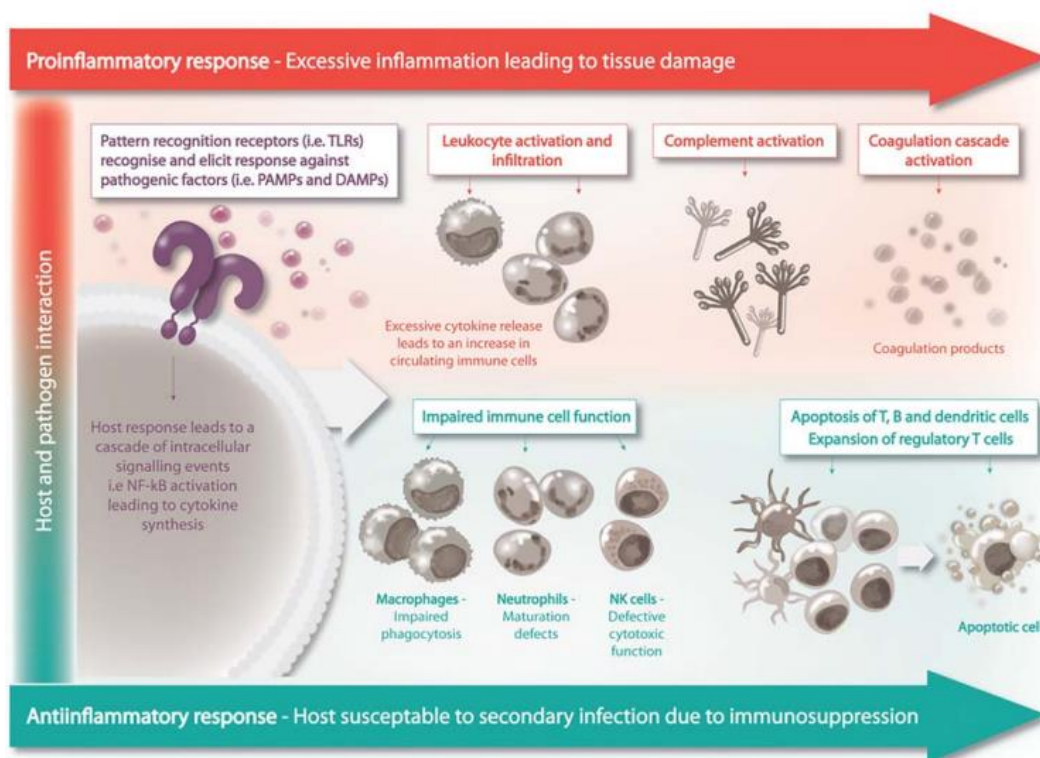


Figura 3: Esquematização da resposta inflamatória na sepsis (Nedeva et al. 2019)

A parte inferior da Figura 3 representa a reação do organismo a um período de hiperestimulação com a supressão da função do sistema imunitário.

Salienta-se que os animais que sobrevivam à primeira fase podem entrar num estado hipoinflamatório, que consiste num estado de inflamação persistente e é caracterizado por falência orgânica, catabolismo proteico, reparação de feridas não eficaz e maior suscetibilidade a infeções devido à imunossupressão (Nedeva et al., 2019).

A ocorrência de apoptose celular, principalmente das células T e B (Bosmann & Ward, 2013), está associada à gravidade da sepsis, pois havendo um menor número de células em circulação há diminuição da deteção de agentes infecciosos e assim, o hospedeiro poderá não conseguir debelar o que seria uma “ligeira” infeção secundária (Nedeva et al., 2019).

As células fagocitárias são estimuladas a libertar citocinas anti-inflamatórias, como IL-10 e TGF, podendo registar-se alterações a nível de transcrição, que não permitam a produção de citocinas pro-inflamatórias e, assim, contribuam para a paragem da resposta imune (Bosmann & Ward, 2013; Nedeva et al., 2019).

Por fim, pode ocorrer tolerância causada pela exposição excessiva às endotoxinas (Nedeva et al., 2019).

4.3. Sinais Clínicos e Diagnóstico

A manifestação clínica de sepsis é muito variável e depende de muitos fatores como foco de infeção, agente causador, estatuto imunológico do animal, comorbilidades, disfunção orgânica aguda e do tempo ocorrido desde o início do episódio até a intervenção/tratamento (Ngwenyama, 2021).

Os sinais clínicos são normalmente inespecíficos e correlacionam-se não só com os órgãos afetados primariamente como também com aqueles que são afetados secundariamente (Alves et al., 2020).

Numa primeira fase, os animais apresentam as mucosas pálidas, aumento do tempo de repleção capilar e pulsos fracos (Alves et al., 2020). Nesta fase pode ocorrer hipotermia e diminuição da produção urinária (Ngwenyama, 2021). Posteriormente, devido à ocorrência de vasodilatação, as mucosas ficam hiperémicas, o tempo de repleção capilar torna-se <1s e os pulsos tornam-se fortes (Alves et al., 2020). Podem ainda apresentar taquicardia, taquipneia e febre (Ngwenyama, 2021).

A abordagem ao diagnóstico de sepsis deve incluir hemograma, bioquímicas e testes de coagulação (Alves et al., 2020).

O hemograma pode revelar anemia, secundária a perdas sanguíneas, hemólise, dano oxidativo e produção eritrocitária diminuída. No entanto, poderá ocorrer policitemia em animais hipovolémicos por hemoconcentração ou contração esplénica (Alves et al., 2020). A maioria dos animais apresenta leucocitose e linfopenia. A linfopenia tende a ocorrer devido à imunossupressão e à apoptose linfocitária (Alves et al., 2020). É comum a trombocitopenia devido ao consumo de plaquetas e à coagulação intravascular disseminada (Alves et al., 2020).

Deve ser realizada, sempre que há suspeita que SRIS, a medição da pressão arterial pois o animal pode estar hipotenso (Alves et al., 2020).

As análises bioquímicas que estarão alteradas serão o reflexo do local afetado pela infeção tanto primariamente como secundariamente. São alterações comuns a hipoalbuminemia, hipocalcemia e hiperbilirrubinemia (Alves et al., 2020; Ngwenyama, 2021). A hiperlactémia pode ocorrer e representa stress fisiológico correlacionando-se com a quantidade de catecolaminas em circulação (Ngwenyama, 2021).

4.4. Sepsis e a Parvovirose

Há diversos fatores que contribuem para o desenvolvimento de sepsis nas infeções por parvovírus (Alves et al., 2020).

A bacteriemia dá-se por translocação bacteriana, de bactérias gram negativas e anaeróbias, do lúmen intestinal para a circulação sanguínea. Esta translocação ocorre devido à destruição celular, redução da motilidade intestinal, disbiose e inflamação intestinal, que levam à necrose tecidual e, conseqüentemente, à disrupção da barreira mucosa gastrointestinal (Alves et al., 2020). Juntamente com a disrupção da barreira, o facto do sistema imunitário se encontrar comprometido aumenta a suscetibilidade para infeções secundárias (Alves et al., 2020).

A leucopenia marcada que se observa nas infeções por parvovírus dificulta a eliminação bacteriana da circulação sanguínea (Alves et al., 2020).

A progressão da SRIS e a libertação de mediadores inflamatórios comprometem ainda mais a barreira gastrointestinal e, por isso, contribuem para a manutenção do ciclo da translocação bacteriana (Alves et al., 2020).

Os sinais clínicos de sepsis costumam ser pouco específicos pelo que alguns cães poderão já estar em choque séptico aquando da data de internamento (Alves et al., 2020).

Parte III – Comparação de parâmetros clínicos e analíticos em animais infetados apenas por parvovírus e infetados por parvovírus e coronavírus

1. Objetivo

O objetivo principal deste estudo foi avaliar as consequências da coinfeção por coronavírus e parvovírus canino a nível da saúde e progressão clínica dos animais internados na UICB do HEV.

Este estudo também teve como objetivo realizar uma caracterização da população infetada por parvovírus e coronavírus que é internada na UICB e observar a sazonalidade destas infeções.

Estes objetivos foram desenvolvidos a partir da recolha retrospectiva de dados clínicos e analíticos dos animais internados.

2. Material e Métodos

2.1. Animais

Neste estudo, foram incluídos animais que estiveram internados na UICB do Hospital Escolar Veterinário da FMV com quadro clínico de enterite, que testaram positivo a parvovírus canino e que foram testados para a presença de coronavírus entérico.

O parvovírus canino e o coronavírus entérico foram detetados por dois métodos: PCR sanguíneo e imunocromatografia fecal. O PCR foi realizado no laboratório de infecologia da FMV. A deteção por imunocromatografia foi conseguida a partir da utilização de kits Uranotest® Parvo-Corona da Campifarma.

Foram então formados dois grupos distintos: o primeiro, utilizado como grupo controlo, onde se incluem os animais positivos a parvovírus e negativos a coronavírus; o segundo, ao qual pertencem os animais positivos simultaneamente a parvovírus e a coronavírus.

2.2. Recolha de dados

Os dados dos animais foram obtidos a partir do programa QVET® e, para os animais que antecederam a utilização destes sistemas informáticos, foi utilizado o arquivo de fichas clínicas da UICB.

Os dados recolhidos englobaram dados recolhidos em anamnese, parâmetros analíticos, parâmetros medidos em exame físico, duração do internamento, mês de admissão e desfecho.

Os dados recolhidos em anamnese foram sexo, idade, estatuto vacinal e raça. Estes foram utilizados para realizar a caracterização dos animais internados na UICB com diagnóstico de parvovirose e também para caracterizar a amostra estudada.

Os parâmetros clínicos analisados foram hematócrito (valores de referência: 37,3 - 61,7%), leucócitos (valores de referência: 5,05 - 16,76 5×10^3 cel/ μ L), neutrófilos (valores de referência: 3000 - 11800 cel/ μ L), linfócitos (valores de referência: 1000 - 4800 cel/ μ L), albumina (valores de referência: 2.9 - 3.8 g/dL) e proteínas totais (valores de referência: 5.4 - 7.2 g/dL). Estes foram recolhidos a partir das primeiras análises clínicas efetuadas.

Os dados de exame físico recolhidos foram os necessários para a aplicação do *score* clínico (atitude, apetite, gravidade de vômito e características das fezes) e para a averiguação da presença de SRIS (temperatura, frequência cardíaca e frequência respiratória).

2.3. Critérios de Inclusão e Exclusão

2.3.1. Critérios de Inclusão

Foram incluídos no estudo cães, internados na UICB, naturalmente infetados por parvovírus e que tivessem sido testados para coronavírus.

No grupo controlo pertencem então todos os animais positivos para parvovírus e negativos a coronavírus e no grupo estudo estão aqueles que apresentavam coinfeção por parvovírus e coronavírus.

2.3.2. Critérios de Exclusão

Foram excluídos todos os animais que não apresentavam teste para coronavírus e todos os animais que apresentavam outras coinfeções. Foram mantidos todos os animais, em ambos os grupos, que se apresentavam infetados por parasitas gastrointestinais.

Foram ainda excluídos todos os animais em que não se registaram nenhuns dados analíticos e de exame físico.

2.4. Score Clínico

Os animais incluídos neste estudo foram pontuados com base no *score* clínico adaptado do estudo de Mohr et al. (2003) e de Corda et al. (2023) por Margarida Vieira (Vieira, 2023). Segundo este, é atribuído valor numérico aos parâmetros clínicos: atitude geral, apetite, gravidade dos vômitos e diarreia.

Categorias	0	1	2	3
Atitude	Normal/Activo	Prostração ligeira a moderada	Prostração severa	Comatoso/moribundo
Apetite	Normal	Come pequenas quantidades voluntariamente	Sem interesse na comida	N/A
Vômito	Ausente	Ligeiro; 1x a cada 12h	Moderado; 2-5x por 12h	Severo; ≥ 6x a cada 12h
Fezes	Consolidadas ou Sem registo	Moles	Líquidas sem sangue	Líquidas com sangue
<hr/>				
Score total (0-11)				

Tabela 1: *Score* Clínico adaptado de Mohr et al. (2003) e de Corda et al. (2023)

As pontuações foram obtidas a partir da informação presente nas fichas clínicas dos animais.

2.5. Classificação de animais em SRIS

Para comparar o impacto da coinfeção por coronavírus na gravidade da resposta inflamatória, foram avaliados vários parâmetros com o objetivo de determinar se os animais desenvolveram Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica (SRIS).

Esta classificação baseou-se nos critérios de Sykes (2014b) apresentados na tabela 2.

Parâmetros	Alteração nos animais em SRIS
Temperatura	<37,8°C ou >39,4°C
Frequência Cardíaca	>140 bpm
Frequência Respiratória	>30 rpm ou PCO ₂ <32 mmHg
Número Total de Leucócitos	<6000 ou >16000 células/ μ l

Tabela 2: Critérios para diagnóstico de SRIS (Sykes (2014b))

Assim, os cães foram avaliados consoante o Número Total de Leucócitos, FC, FR e Temperatura. Segundo esta classificação, um cão encontra-se em SRIS se apresentar pelo menos dois destes parâmetros alterados (Sykes 2014b). Os animais que não apresentavam alterações nestes parâmetros, ou em apenas 1 deles, foram classificados como não estando em SRIS.

2.6. Análise Estatística

Os dados recolhidos sobre os animais foram compilados numa folha de cálculo do programa Microsoft® Excel® 2016. Neste programa foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão por forma a obter os grupos a ser estudados. Destes grupos foi realizada a estatística descritiva bem como o cálculo das médias e medianas dos parâmetros avaliados.

Por forma a realizar a comparação entre grupos e verificar se existia diferenças significativas entre os dois grupos recorreu-se ao software R (4.4.0, © The R Foundation).

Para determinar se os dados apresentavam uma distribuição normal foi realizado um teste Shapiro-Wilk. Após averiguar esta distribuição dos dados, foram aplicados os testes mais adequados ao tipo de distribuição. Para os dados que apresentaram distribuição normal foi aplicado o teste de T-student e para aqueles que não tinham distribuição normal foi aplicado o teste de Mann Whitney U.

Para analisar os dados sobre a ocorrência de SRIS nestes animais foi realizado um teste de qui-quadrado de Pearson.

O intervalo de confiança utilizado para toda a análise estatística desta dissertação foi de 95%, e um nível de significância de 0,05%.

3. Resultados e Discussão

3.1. Animais

A população de animais que é afetada pela parvovirose e que foi internada na UICB no período entre novembro de 2013 e março de 2024 foi constituída por 206 cães. Destes 54% eram machos e 46% fêmeas, onde apenas 5 em 206 (2%) eram castrados.

Estudos sobre a influência do sexo na suscetibilidade ao parvovírus relatam que há maior probabilidade de um cão macho inteiro com mais de 6 meses desenvolver doença que uma fêmea inteira da mesma idade (Houston, 1996). No entanto, também há estudos que revelam não haver correlação entre o desenvolvimento de parvovirose e o sexo (Godsall et al., 2010b; Miranda et al., 2015). Godsall et al., 2010, refere uma prevalência mais significativa de animais inteiros que são afetados pelo parvovírus.

No presente estudo a diferença entre machos e fêmeas não foi significativa, mas foi obtida uma maior prevalência em animais inteiros. Esta diferença poderá estar relacionada com a idade dos animais mais afetados.

Um total de 196 em 206 cães (95%) tinha idades inferiores a 1 ano. A mediana das idades destes animais era de 4 meses (min 2 semanas – máx 14 anos). Cães com idade compreendida entre os 2 e os 4 meses, período no qual ainda não têm o plano vacinal completo, constituíram o maior grupo (64%). Cães com idade inferior a 1 mês representavam apenas 1% dos casos.

O parvovírus afeta cães de todas as idades. No entanto, está descrita uma maior prevalência em cães entre os 2 e os 4 meses e uma baixa prevalência em animais com menos de 1 mês (Qi et al., 2020). Assim, o presente estudo apresenta prevalências similares a outros estudos como Cavalli et al. 2014 e Qi et al. 2020.

A baixa prevalência nos animais com idades inferiores a 1 mês deve-se, provavelmente, à imunidade materna adquirida e a maior prevalência encontrada nos animais entre os 2 e os 4 meses seria explicada por se tratar do momento de decaimento dos níveis de anticorpos maternos (Qi et al., 2020).

Quando analisado o estatuto vacinal é possível verificar que na sua maioria são cães não vacinados ou com protocolo vacinal incompleto, como representado no gráfico 1.

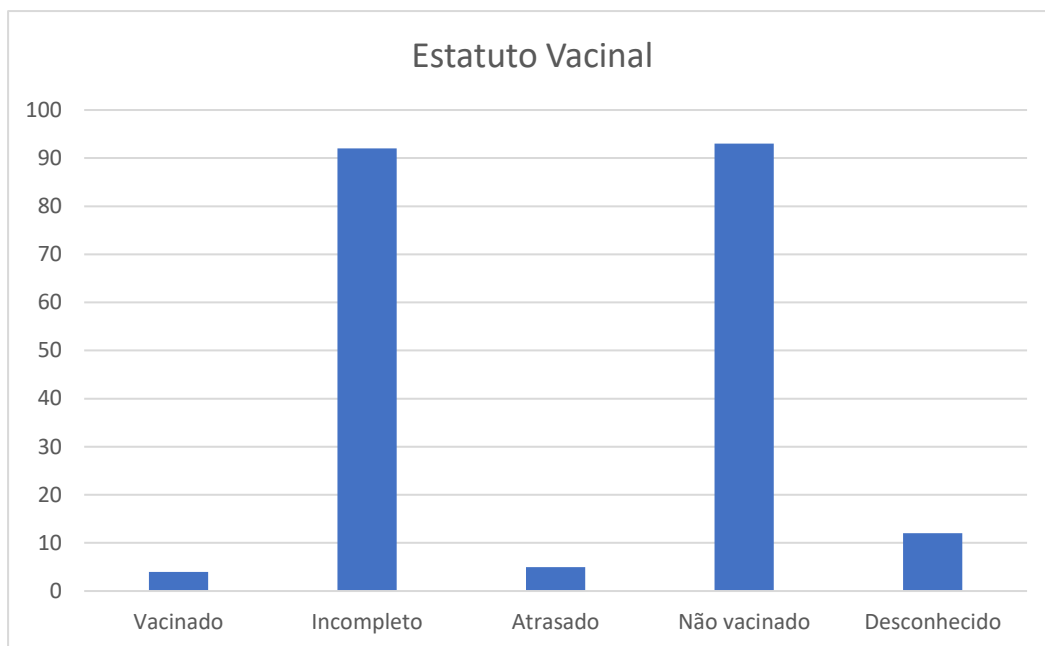


Gráfico 1: Caracterização do estatuto vacinal dos animais internados na UICB com diagnóstico de parvovirose

A vacinação é um fator importante no controlo da parvovirose (Qi et al., 2020). Em animais mais jovens, se não vacinados apresentam maior probabilidade de infeção. Em animais adultos, o estatuto vacinal parece apresentar menor efeito (Godsall et al., 2010b). Neste estudo também foi detetada uma maior prevalência de parvovirose em animais não vacinados, estando assim de acordo com a literatura que indica o estatuto vacinal como fator de risco.

Assim, a partir deste grupo de animais e de acordo com o objetivo do estudo foram aplicados critérios de inclusão e de exclusão.

3.2. Caracterização da Amostra

Este estudo foi composto por 35 animais positivos a parvovírus, dos quais 20 testaram negativo a coronavírus, integrando assim o grupo controlo, e 15 testaram positivo, fazendo parte do grupo de animais com coinfeção.

O grupo controlo foi composto por 20 animais dos quais 12 eram machos e 8 eram fêmeas e nenhum tinha sido previamente castrado (tabela 3).

Gênero	n (%)	Estado Reprodutivo	n (%)
Macho	12 (60%)	Inteiro	12 (100%)
		Castrado	0
Fêmea	8 (40%)	Inteiro	8 (100%)
		Castrado	0

Tabela 3: Caracterização do grupo controlo (coronavírus negativos)

Neste grupo, 7 eram cães sem raça definida e os restantes 13 subdividiam-se pelas diferentes raças representadas no gráfico 2.

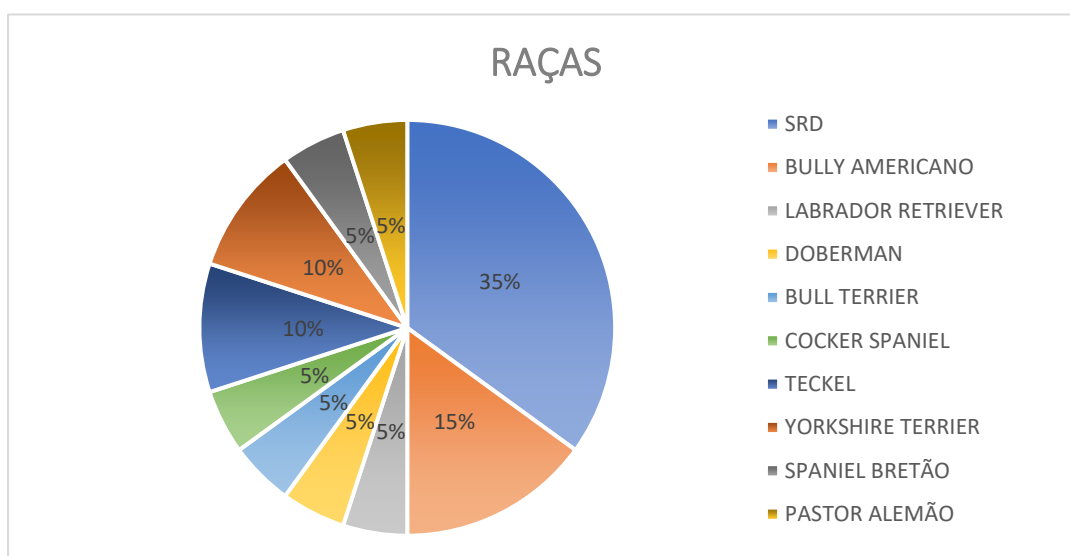


Gráfico 2: Caracterização do grupo controlo por raça

Estudos anteriores reportam uma maior suscetibilidade de animais de raça pura para o desenvolvimento de infeção quando comparados com animais sem raça definida (Iris Kalli et al., 2010). Pelo contrário, também já foi reportada a ausência de correlação deste fator com o desenvolvimento de doença (Godsall et al., 2010b). Já foi reportado também uma suscetibilidade maior em raças específicas como Rottweiler, Doberman Pinscher e Pastor Alemão (Houston, 1996; Zaher, 2018). Neste estudo, a percentagem de animais de raça pura foi maior quando comparada com os animais sem raça definida, no entanto não houve maior suscetibilidade para raças específicas.

O grupo de animais positivos para coronavírus e parvovírus era composto por 15 indivíduos, dos quais 7 eram machos e 8 fêmeas. A maioria dos animais eram não castrados, com apenas um cão castrado (tabela 4).

Gênero	n (%)	Estado Reprodutivo	n (%)
Macho	7 (43%)	Inteiro	6 (83%)
		Castrado	1 (17%)
Fêmea	8 (57%)	Inteiro	8 (100%)
		Castrado	0

Tabela 4: Caracterização do grupo com coinfeção parvovírus + coronavírus

Os animais eram de diferentes raças sendo que 3 eram cães sem raça definida e os restantes 12 tinham diferentes raças estando estas representadas no gráfico 3.

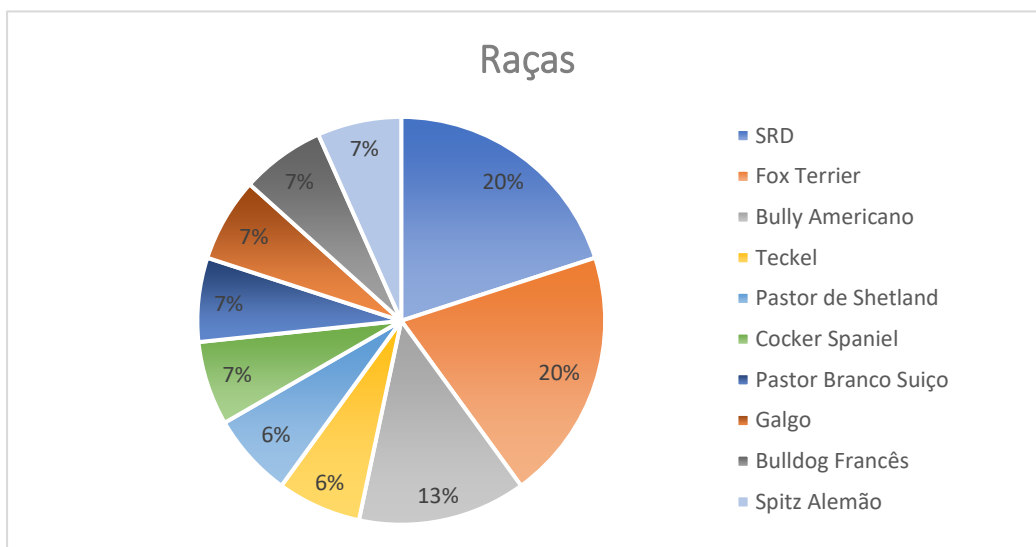


Gráfico 3: Caracterização dos animais com coinfeção por raça

Igualmente neste grupo foram mais afetados animais de raça pura do que de raça indeterminada sem predisposição para nenhuma raça em particular.

O mês de admissão dos animais incluídos no estudo está representado no gráfico 4. Neste podemos observar que os meses onde houve maior número de internamentos foram julho e outubro.

Há maior risco de infecção em meses mais quentes (Miranda et al. 2015). Em Portugal, o mês de julho é um dos mais quentes devido às temperaturas elevadas que se fazem sentir nos meses de verão (IPMA, 2025). Condicionado pelas alterações climáticas é referido que, nos últimos três anos, o mês de outubro tem vindo a registar um aumento significativo das temperaturas (CNN Portugal, 2023; IPMA, 2025). Assim, explica-se o maior número de internamentos ocorridos nestes meses.

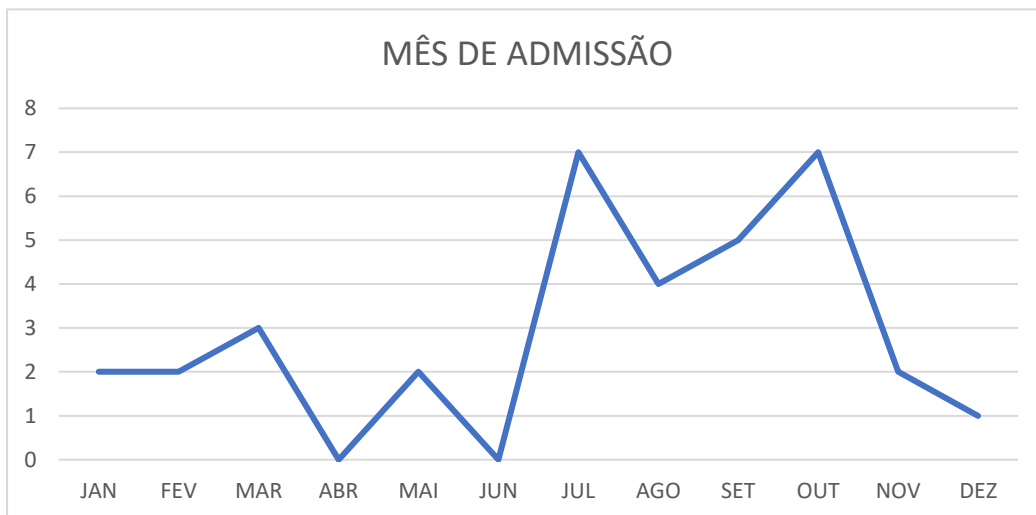


Gráfico 4: Mês de admissão ao internamento

3.3. Resultados analíticos

3.3.1. Hematócrito

A anemia é um sinal frequente nestes animais. Esta foi detetada com maior frequência (67%) nos animais que apresentavam infecção mista por parvovírus e coronavírus. Na tabela 5 está representada a prevalência de anemia dos animais incluídos no estudo.

	Parvovírus	Parvovírus + Coronavírus
Anemia	9 (45%)	10 (67%)
Normal Intervalo de Referência: 37,3 - 61,7%	11 (55%)	5 (33%)

Tabela 5: Prevalência de anemia em animais infetados por Parvovírus e em animais com coinfeção por Parvovírus + Coronavírus

Na tabela 6 estão apresentados os valores de hematócrito médios e respectivo desvio padrão. Nesta, é possível observar uma tendência para valores mais baixos de hematócrito no grupo de animais com coinfeção, tendo sido também neste grupo atingido o valor mais baixo de hematócrito (23,4%). Podemos ainda observar que os valores médios no grupo Parvovírus + Coronavírus se encontravam abaixo dos valores de referência (37,3 - 61,7%) enquanto no grupo Parvovírus se encontravam dentro do intervalo de referência.

	Parvovírus	Parvovírus + Coronavírus
Média	38,3%	35,2%
Desvio Padrão	8,71	6,82

Tabela 6: Estatísticas descritivas dos valores de hematócrito em animais infetados por Parvovírus e em animais com Parvovírus + Coronavírus

Foi testada a normalidade da distribuição da amostra, tendo esta uma distribuição normal ($p\text{-value} = 0,2193$), sendo realizado um teste *T-student* ($p\text{-value} = 0,2591$) que revelou não existir diferenças significativas quanto ao valor de hematócrito entre os grupos.

São frequentes as alterações hematológicas em animais infetados com vírus que afetam o trato gastrointestinal, principalmente a ocorrência de anemia. A anemia pode ser causada por três mecanismos: hemorragia, hemólise ou produção inadequada de eritrócitos (Leisewitz, 2024). Nos animais infetados por parvovírus a anemia deve ocorrer devido a perdas sanguíneas pelo trato gastrointestinal, devido à implementação de fluidoterapia para rehidratação do animal ou anemia devido à presença de inflamação (Chalifoux et al., 2021).

Os animais infectados por parvovírus e/ou coronavírus apresentam como sinal clínico frequente a hematoquémia, que leva a perdas sanguíneas significativas (Magalhães et al., 2022). A hematoquémia foi associada com um maior tempo de internamento e, assim, como fator de pior prognóstico (Magalhães et al., 2022). Um estudo realizado em cães infectados por parvovírus apresentou a anemia como fator de prognóstico negativo (Chalifoux et al., 2021).

Neste estudo foi encontrada esta alteração hematológica em ambos os grupos, apesar desta ser mais frequente em animais coinfectados. Porém, esta diferença não se revelou estatisticamente relevante. Este resultado pode ser influenciado em grande parte pelo grau de desidratação dos animais, que ocorre frequentemente nestes animais devido ao vômito, diarreia e decréscimo no consumo de água. Esta desidratação, por vezes, disfarça anemias mais ligeiras, especialmente antes de iniciada a fluidoterapia.

3.3.2. Leucócitos

A leucopénia foi mais frequente em animais apenas infectados pelo parvovírus, sendo mais comum os valores de leucócitos normais nos animais que apresentavam coinfeção.

	Parvovírus	Parvovírus + Coronavírus
Leucopénia	8 (40%)	3 (20%)
Normal Intervalo de Referência: 5,05 - 16,76 x10 ³ cel/μL	7 (35%)	11 (73%)
Leucocitose	5 (25%)	1 (7%)

Tabela 7: Prevalência de leucopénia e leucocitose em animais infectados por Parvovírus e em animais com Parvovírus + Coronavírus

Devido há presença de muitos valores baixos no grupo Parvovírus, a mediana apresentou um valor mais baixo quando comparado com o outro grupo. Por se tratar de um conjunto de dados com distribuição não normal devem ser avaliados os valores da mediana que se encontravam, em ambos os grupos, dentro dos valores de referência (5,05 - 16,76 x10³ cel/μL) para este parâmetro.

	Parvovírus	Parvovírus + Coronavírus
Mediana	6,97 x10 ³ cel/μL	9,9 x10 ³ cel/μL
Mínimo	0,7 x10 ³ cel/μL	0,66 x10 ³ cel/μL
Máximo	64,6 x10 ³ cel/μL	23,03 x10 ³ cel/μL

Tabela 8: Estatísticas descritivas dos valores de leucócitos em animais infetados por Parvovírus e em animais com Parvovírus + Coronavírus

Esta variável não apresentou distribuição normal ($p\text{-value} = 5,821e-11$). Foi realizado o teste *Mann Whitney U* ($p\text{-value} = 0,7798$), que não revelou diferença significativa entre grupos.

A leucopénia é um sinal importante pois foi associado a um pior prognóstico, necessidade de tratamento mais alargado e morte quando o animal se apresenta desde logo com uma diminuição muito marcada de células leucocitárias (Iris Kalli et al., 2010; Potgieter et al., 1981). A gravidade da leucopénia também já foi referida como diretamente proporcional à gravidade e ao estadió da doença na altura da colheita sanguínea (Frazão, 2008). A leucopénia marcada é frequentemente observada em animais infetados por parvovírus, por este vírus ter como células alvo os percursoros leucocitários que se encontrem ativamente em mitose (Alves et al., 2020; Goddard et al., 2008) e está normalmente associada a maior taxa de mortalidade devido à maior suscetibilidade a infeções bacterianas secundárias que levem à instalação de um processo septicémico (Goddard et al., 2008). Segundo Potgieter et al., 1981 a leucopénia deve-se em grande parte a neutropenia grave. No entanto, também há opiniões contrárias que revelam que a leucopénia não pode ser usada como fator de avaliação de prognóstico (Mason et al., 1987). A leucopénia é também um sinal frequente em animais infetados por coronavírus e há estudos que mostram que foi mais marcada em animais com infeção por parvovírus e coronavírus (Castro et al., 2013).

Neste caso, estas diferenças não foram observadas. Pelo contrário, a leucopénia foi um parâmetro mais registado em animais com parvovirose apenas e não atinge valores significativamente inferiores nos animais infetados por ambos os vírus. Esta diferença poderá ser devida ao facto de existirem diferentes estirpes de coronavírus, com diferentes graus de virulência, e pela existência de estirpes que são autolimitantes não agravando o quadro clínico que é normalmente observado nos animais com parvovirose. As próprias diferenças observadas dentro do grupo controlo podem ser explicadas pela existência de diferentes variantes de parvovírus (Goddard et al., 2008), que neste estudo não foi um fator analisado.

3.3.3. Neutrófilos

A neutropenia foi mais significativa nos animais sem coinfeção, sendo que 53% daqueles que apresentavam coronavírus concomitantemente estavam dentro do intervalo de referência. A neutrofilia também se pode revelar e ocorreu essencialmente nos animais infectados apenas por parvovírus.

	Parvovírus	Parvovírus + Coronavírus
Neutropénia	8 (40%)	6 (40%)
Normal Intervalo de Referência: 3000 – 11800 cel/ μ L	5 (25%)	8 (53%)
Neutrofilia	7 (35%)	1 (7%)

Tabela 9:Prevalência de alterações na contagem de neutrófilos em animais infectados por Parvovírus e em animais com Parvovírus + Coronavírus

Na tabela 10 é possível verificar que a mediana dos valores de neutrófilos era menor no grupo com coinfeção, mas mantendo-se em ambos os grupos dentro do intervalo de referência (3000 – 11800 cel/ μ L). O valor mínimo foi mais baixo no grupo que apresentava infecção mista.

	Parvovírus	Parvovírus + Coronavírus
Mediana	5570,0 cel/ μ L	4147,0 cel/ μ L
Mínimo	50,4 cel/ μ L	12,4 cel/ μ L
Máximo	27778,0 cel/ μ L	19115,0 cel/ μ L

Tabela 10:Estatísticas descritivas dos valores de neutrófilos em animais infectados por Parvovírus e em animais com Parvovírus + Coronavírus

A variável não apresentou distribuição normal ($p\text{-value} = 0,001069$) pelo que se realizou o teste *Mann Whitney U* ($p\text{-value} = 0,9835$). Este não demonstrou diferenças significativas entre os grupos testados.

Os neutrófilos são o leucócito mais representado no cão e são responsáveis pela destruição de agentes patogénicos e também por induzir a resposta citotóxica celular (Goddard et al., 2008). A neutropenia ocorre em animais infetados pelo parvovírus devido a este destruir os precursores dos leucócitos, mas também por afetar as células linfoides da medula óssea e do tecido linfoide (Alves et al., 2020; Goddard et al., 2008) no entanto também pode estar associada a endotoxémia e sepsis que resultam na marginalização de neutrófilos (Goddard et al., 2008). Segundo Potgieter et al., 1981, este é o leucócito mais importante a ser monitorizado, isto porque a lesão extensa causada pelo parvovírus aumenta a chamada de neutrófilos numa altura em que a sua produção está diminuída, contribuindo para a grande depleção de neutrófilos. Segundo Frazão, 2008, os neutrófilos não constituem um parâmetro importante para a avaliação do prognóstico.

Neste estudo foi detetado um maior número de animais com neutropenia no grupo apenas infetado por parvovírus, enquanto a maioria dos animais inseridos no grupo com coronavírus e parvovírus tinha os neutrófilos dentro do intervalo de referência. Em média, os valores de neutrófilos encontram-se dentro do intervalo de referência. Esta diferença de resultados poderá ser devida ao momento de infeção no qual foi realizada a colheita sanguínea para esta análise, ou seja, que ainda não tivesse havido grande destruição desta linha celular.

3.3.4. Linfócitos

A linfopenia foi mais encontrada em animais com infeção por apenas parvovírus do que nos animais infetados por parvovírus e coronavírus. Em animais com infeção mista foi mais prevalente a ocorrência de valores dentro do intervalo de referência. Houve, no entanto, alguma falta de dados no grupo de animais infetados por parvovírus e coronavírus.

	Parvovírus	Parvovírus + Coronavírus
Linfopénia	8 (40%)	3 (27%)
Normal Intervalo de Referência: 1000 – 4800 cel/ μ L	10 (50%)	7 (64%)
Linfocitose	2 (10%)	1 (9%)
OBS.: Registam-se 4 dados em falta no grupo de animais com coinfeção Parvovírus + Coronavírus		

Tabela 11: Prevalência de alterações na contagem de linfócitos em animais infetados por Parvovírus e em animais com Parvovírus + Coronavírus

Na tabela 12 estão apresentados os valores estatísticos mais relevantes. É possível verificar que as medianas se encontravam em ambos os grupos dentro do intervalo de referência (1000 - 4800 cel/ μ L) para este parâmetro. Também é possível verificar que no grupo de animais com infeção mista se registou o valor mais baixo de contagem de linfócitos.

	Parvovírus	Parvovírus + Coronavírus
Mediana	1075,5 cel/ μ L	1974,0 cel/ μ L
Mínimo	252,0 cel/ μ L	127,0 cel/ μ L
Máximo	22032,0 cel/ μ L	5090,0 cel/ μ L

Tabela 12: Estatísticas descritivas dos valores de linfócitos em animais infetados por Parvovírus e em animais com Parvovírus + Coronavírus

A variável não apresentou distribuição normal (p -value < 0,01), tendo assim sido realizado o teste *Mann Whitney U* (p -value = 0,3318). Este não demonstrou diferenças significativas entre os grupos testados.

Em animais sãos, o linfócito é o segundo tipo de leucócito mais comum, o que explica a sua responsabilidade na origem de leucopénia (Goddard et al., 2008; V. Pereira, 2011). Os linfócitos têm um papel importante na resposta imunitária humoral contra a sepsis pois coordenam, amplificam e atenuam a resposta inflamatória (Frazão, 2008; González-Domínguez et al., 2024). Assim, a contagem de linfócitos influencia o prognóstico do animal.

A contagem de linfócitos não teve associação com o tempo de permanência em hospitalização (González-Domínguez et al., 2024).

A linfopenia é um dos achados mais comuns em animais com CPV (González-Domínguez et al., 2024) visto que este causa destruição de linfócitos, atrofia de tecidos linfóides e depleção das subpopulações linfocitárias (Goddard et al., 2008; V. Pereira, 2011). A linfopenia é normalmente mais grave nos animais que não sobrevivem pois estes provavelmente não desenvolvem resposta imune. Nos animais que sobrevivem observa-se um aumento linfocitário nas primeiras 24 horas após admissão hospitalar (Goddard et al., 2008). A linfopenia foi recentemente associada à infecção por coronavírus entérico canino (Castro et al., 2013).

Neste estudo foi encontrada maior prevalência de linfopenia nos animais infetados por parvovírus em comparação com aqueles que também estavam infetados com coronavírus, que apresentaram mais valores dentro do intervalo de referência. Estas diferenças não são, no entanto, significativas. A ausência de diferença significativa entre os dois grupos pode dever-se ao estadió da infecção aquando da recolha da amostra para realizar esta análise.

3.3.5. Albumina

A maioria dos animais em ambos os grupos apresentavam hipoalbuminémia como representado na tabela 13.

	Parvovírus	Parvovírus + Coronavírus
Hipoalbuminémia	11 (55%)	12 (80%)
Normoalbuminémia Intervalo de Referência: 2,9 -3,8 g/dL	8 (40%)	2 (13%)
Hiperalbuminémia	1 (5%)	1 (7%)

Tabela 13: Alterações da albumina em animais infetados por Parvovírus e em animais com Parvovírus + Coronavírus

É possível observar ainda que a hipoalbuminemia revelou valores mais baixos no grupo que apenas estava infetado por parvovírus, apresentando-se a mediana sempre abaixo

dos valores de referência (2.9 - 3.8 g/dL) para este parâmetro. O valor mais baixo (1,48 g/dL) foi obtido por um animal do grupo Parvovírus.

	Parvovírus	Parvovírus + Coronavírus
Mediana	2,63 g/dL	2,55 g/dL
Mínimo	1,48 g/dL	1,9 g/dL
Máximo	4,1 g/dL	6 g/dL

Tabela 14: Estatísticas descritivas dos valores de albumina em animais infectados por Parvovírus e em animais com Parvovírus + Coronavírus

Foi realizado o teste *Mann Whitney U* com o objetivo de comparar os dois grupos e averiguar a presença de diferença estatística, uma vez que os dados não apresentavam uma distribuição normal ($p\text{-value} = 0,0002707$). Este teste não revelou diferença significativa entre os grupos ($p\text{-value} = 0,7388$).

3.3.6. Proteínas Totais

A grande maioria dos animais, em ambos os grupos, apresentava hipoproteïnemia.

	Parvovírus	Parvovírus + Coronavírus
Hipoproteïnemia	11 (61%)	10 (90%)
Normoproteïnemia Intervalo de Referência: 5,4 -7,2 g/dL	7 (39%)	0
Hiperproteïnemia	0	1 (10%)
Não Analisado	2	4

Tabela 15: Prevalência de hipoproteïnemia em animais infectados por Parvovírus e em animais com Parvovírus + Coronavírus

A mediana de valores foi inferior nos animais com coinfeção. No entanto, o valor mais baixo foi atingido no grupo de animais com apenas o vírus da parvovirose. Em ambos os casos, a mediana era inferior ao valor de referência (5.4 - 7.2 g/dL).

	Parvovírus	Parvovírus + Coronavírus
Mediana	5,1 g/dL	4,4 g/dL
Mínimo	2,82 g/dL	3,72 g/dL
Máximo	6,9 g/dL	10,1 g/dL

Tabela 16: Estatísticas descritivas dos valores de proteínas totais em animais infetados por Parvovírus e em animais com Parvovírus + Coronavírus

Foi realizado o teste de *Shapiro-Wilk* (p -value = 0,0008878). Dado que a variável não apresentou distribuição normal, recorreu-se ao teste *Mann Whitney U* (p -value = 0,4582), que revelou não existir diferença significativa entre os grupos.

Nas enterites causadas por parvovírus, a hipoalbuminemia e a hipoproteinemia são sinais muito prevalentes e têm sido justificados por uma enteropatia com perda de proteína secundária à destruição das vilosidades intestinais (Iris Kalli et al., 2010). Também a presença de inflamação já foi descrita como causadora de hipoalbuminemia em cães bem como a anorexia e malnutrição (Throop et al., 2004). Estas alterações foram associadas a um tempo de internamento mais prolongado (Iris Kalli et al., 2010). A hipoalbuminemia é ainda muitas vezes associada a piores quadros clínicos e pior prognóstico (Throop et al., 2004). Foi observada uma grande prevalência de hipoalbuminemia e hipoproteinemia em ambos os grupos sem que a diferença seja significativa entre os grupos.

Visto que as infeções por coronavírus são normalmente caracterizadas por leves sinais entéricos não acompanhados de doença sistémica nem alterações hematológicas graves (Castro et al., 2013) é possível que, neste caso, estas alterações sejam apenas causadas pelo parvovírus e assim, ser esta a explicação para a ausência de diferenças significativas entre os dois grupos.

3.3.7. Score Clínico

Nestes animais foi aplicado o *score* clínico baseado nos parâmetros atitude, apetite, vômito e fezes. Este foi aplicado em dois momentos distintos, à entrada de internamento e no momento da alta, por forma a avaliar a evolução clínica.

3.3.7.1. Score Clínico de Entrada no Internamento

Os *scores* clínicos de entrada no internamento apresentaram nos dois grupos o mesmo valor médio. O valor mais alto, que corresponde a um pior quadro clínico, foi também equivalente para os 2 grupos, tendo sido de 9 numa escala que tem como máximo 11.

	Parvovírus	Parvovírus + Coronavírus
Mediana	6	6
Mínimo	1	2
Máximo	9	9

Tabela 17: Estatísticas descritivas dos valores de *score* clínico de entrada em animais infetados por Parvovírus e em animais com Parvovírus + Coronavírus

Por esta variável não ser de distribuição normal ($p\text{-value} = 0,0318$), foi aplicado o teste *Mann Whitney U* ($p\text{-value} = 0,8788$) onde não foram detetadas diferenças significativas entre os grupos.

O *score* clínico utilizado para caracterização dos animais tinha em conta os sinais clínicos mais prevalentes naqueles que apresentavam infeção por vírus entéricos. Quanto maior o valor do *score* clínico, pior o quadro clínico do animal.

O *score* clínico de entrada atingiu o mesmo valor máximo em ambos os grupos e o valor foi em média igual também. Assim, não foram encontradas diferenças significativas entre o quadro clínico apresentado por animais apenas infetados por parvovírus e nos que se encontravam afetados por ambos os vírus. Segundo este critério, não existem implicações relevantes no quadro clínico perante a presença de uma infeção dupla. Esta observação não coincide com informações reiteradas noutros estudos, que revelavam um agravamento dos sinais clínicos quando infetados duplamente (Iris Kalli et al., 2010). A possível razão para esta

diferença poderá ser o facto de os animais estarem infetados por uma estirpe de coronavírus que não causa doença sistémica e que é descrita por alguns autores como autolimitante. Assim, na presença desta e não de uma estirpe mais virulenta, ficaria explicada a ausência de agravamento do quadro clínico. Também o reduzido tamanho da amostra pode influenciar os resultados obtidos.

3.3.7.2. Score Clínico do Fim de Internamento

No fim do internamento houve no geral uma melhoria do *score* clínico inicial. Em ambos os grupos o valor médio baixou de 6 para 1.

	Parvovírus	Parvovírus + Coronavírus
Mediana	1	0
Mínimo	0	0
Máximo	7	7

Tabela 18: Estatísticas descritivas dos valores de *score* clínico no fim de internamento em animais infetados por Parvovírus e em animais com Parvovírus + Coronavírus

Esta variável também não apresentou distribuição normal ($p\text{-value} = 0,00000000679$). O teste *Mann Whitney U* ($p\text{-value} = 0,2869$) não revelou diferenças significativas entre grupos.

No momento da alta é importante perceber se houve resolução dos sinais clínicos. Este *score* é dependente de fatores, como o tipo de alta (indicada ou contraindicada) e o desfecho (alta, eutanásia ou morte). Animais cuja alta seja contraindicada poderão ter ainda quadros clínicos mais agravados. Animais que têm como desfecho a morte terão sempre *scores* clínicos mais elevados, pois esta deverá ocorrer naqueles que apresentam sinais clínicos mais críticos e, conseqüentemente, pior prognóstico.

Na sua maioria houve uma boa evolução clínica, tendo o *score* clínico baixado de uma mediana de 6 para 1. O sinal clínico que normalmente tem uma evolução mais lenta é a diarreia, sendo por vezes dada alta a animais que ainda apresentam fezes moles. Preferencialmente, o animal deverá sair da sua hospitalização alerta, a comer e sem vômito.

3.3.8. Ocorrência de SRIS

Os animais foram classificados como positivos ou negativos a SRIS utilizando o método de classificação descrito por Sykes (2014b) descrita anteriormente e representada na tabela 2. Esta classificação encontra-se resumida na tabela 19.

	Parvovírus	Parvovírus + Coronavírus
Negativo	8 (40%)	5 (33,3%)
Positivo	12 (60%)	10 (66,7%)

Tabela 19: Tabela de Contingência para as distribuições de SRIS

Nesta tabela, podemos verificar que 60% dos animais que apresentavam infecção por parvovírus e 66,7% dos animais com infecção mista, segundo esta classificação, estiveram em SRIS.

Estes dados foram analisados recorrendo ao teste de Qui-quadrado de Pearson (p -value 0,6863). Não foi detetada diferença significativa entre grupos.

Como referido anteriormente, o desenvolvimento de SRIS é comum em animais infetados por parvovírus devido principalmente à translocação bacteriana que ocorre por quebra da barreira gastrointestinal e da imunossupressão presente no animal, bem como devido às alterações hematológicas que ocorrem devido aos sinais clínicos de parvovirose e coronavirose, como hipoalbuminémia, leucopénia e linfopenia.

Pela classificação de SRIS de Sykes (2014b), 22 dos 35 animais (63%) incluídos no estudo tinham as características descritas nos critérios de um animal em SRIS. Destes 22 animais, 12 pertenciam ao grupo apenas infetado por parvovirose e 10 ao grupo infetado por parvovírus e coronavírus. O facto de não ser detetada diferença estatisticamente significativa entre os grupos poderá corresponder a um maior impacto do parvovírus, em relação ao coronavírus, no desenvolvimento de SRIS e assim, estar presente de igual modo em ambos os grupos. Também o facto desta classificação incluir a presença de alterações na frequência cardíaca e respiratória pode levar a uma sobrevalorização da presença de SRIS. Isto acontece porque estes parâmetros são pouco específicos e, principalmente em animais jovens, como são na sua maioria os afetados pela parvovirose, estes podem estar aumentados

fisiologicamente, sem estar relacionado à presença de doença ou devido a dor ou stress (Prata, 2017).

3.3.9. Prognóstico

O prognóstico foi avaliado a partir da análise do tempo de internamento e do desfecho do internamento.

3.3.9.1. Tempo de internamento

O tempo de internamento está dependente da evolução clínica e analítica do animal e do desfecho do internamento. A evolução do animal pode ser mais rápida ou mais lenta dependendo do momento de implementação do tratamento e estado clínico inicial do animal, esta depende ainda de fatores como a imunidade e capacidade de resposta do animal.

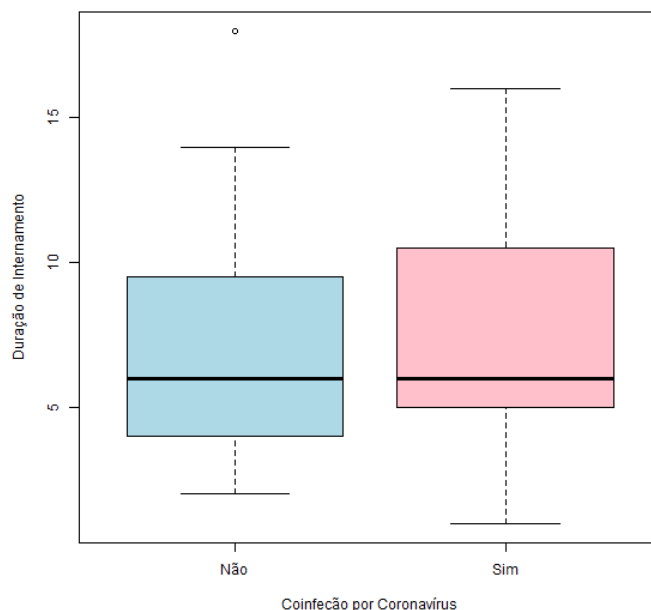


Gráfico 5: Duração do internamento dependendo da presença ou ausência de coinfeção

O gráfico 5 representa o tempo de internamento em relação à presença de coinfeção por coronavírus. A partir deste, podemos verificar que os pacientes que estavam infetados

por parvovírus e coronavírus tinham a tendência a internamentos mais prolongados do que aqueles apenas infetados por parvovírus. Conseguimos ainda obter informação sobre a variabilidade de duração de internamento que foi maior nos animais coinfectados por ambos os vírus. A presença de *outliers* indica que houve animais sem coinfeção que tiveram tempos de internamento muito superiores aos dentro do intervalo esperado.

	Parvovírus	Parvovírus + Coronavírus
Mediana	6	6
Mínimo	3	1
Máximo	18	16

Tabela 20: Estatísticas descritivas da duração de internamento (em dias) em animais infetados por Parvovírus e em animais com Parvovírus + Coronavírus

Na tabela 20 é possível verificar que o tempo de internamento não teve grandes diferenças entre os dois grupos.

Esta variável não apresentou distribuição normal ($p\text{-value} = 0,02767$), pelo que foi analisada recorrendo ao teste *Mann Whitney U* ($p\text{-value} = 0,9866$). Este não detetou diferenças significativas entre os grupos.

Há diversos fatores que afetam o tempo de internamento como a gravidade do quadro clínico, a presença de linfopenia e hipoalbuminemia à data da entrada (Iris Kalli et al., 2010) ou a ocorrência de SRIS. Pelo contrário, o tratamento profilático com a vacina atenuada previne o desenvolvimento de sinais clínicos, reduz a excreção viral, limita a gravidade da doença e, assim, reduz o tempo de internamento e a taxa de mortalidade (Ling et al., 2012).

Seria expectável que o tempo de internamento fosse mais prolongado em animais com infeção por dois vírus em relação a apenas estar infetados por parvovírus. No entanto, o que foi observado foram valores equivalentes e um valor máximo (18 dias) atingido em animais com infeção apenas por CPV. Assim, neste caso a presença de coinfeção não afetou a duração do internamento.

3.3.9.2. Desfecho

A sobrevivência à infecção por parvovirose varia entre 9%, se não houver tratamento, até mais de 90% quando aplicada a correta terapêutica (Iris Kalli et al., 2010). O tratamento é normalmente dispendioso, especialmente quando, para aumentar a probabilidade de sobrevivência, é necessária terapêutica alargada. O desfecho é dependente de diversos fatores de risco como estatuto vacinal e idade, mas este pode ainda ser dependente do estatuto financeiro do tutor, da relação animal-tutor e da disponibilidade de opções de tratamento nos hospitais veterinários (Kelman et al., 2020; Ling et al., 2012). Fatores como coinfeções, stress, estado nutritivo e presença de parasitismo são de grande importância para o *outcome* do animal (Ling et al., 2012). Sabe-se que o desenvolvimento de infeções bacterianas secundárias aumenta a taxa de mortalidade bem como coinfeções por coronavírus (Goddard & Leisewitz, 2010; Lamm & Rezabek, 2008; Ling et al., 2012).

Dos 35 animais incluídos no estudo apenas 3 (8%) tiveram como desfecho a morte, sendo 2 (10%) do grupo Parvovírus e 1 (7%) do grupo Parvovírus + Coronavírus. Todos os restantes tiveram alta do internamento e apresentaram melhorias aquando da reavaliação.

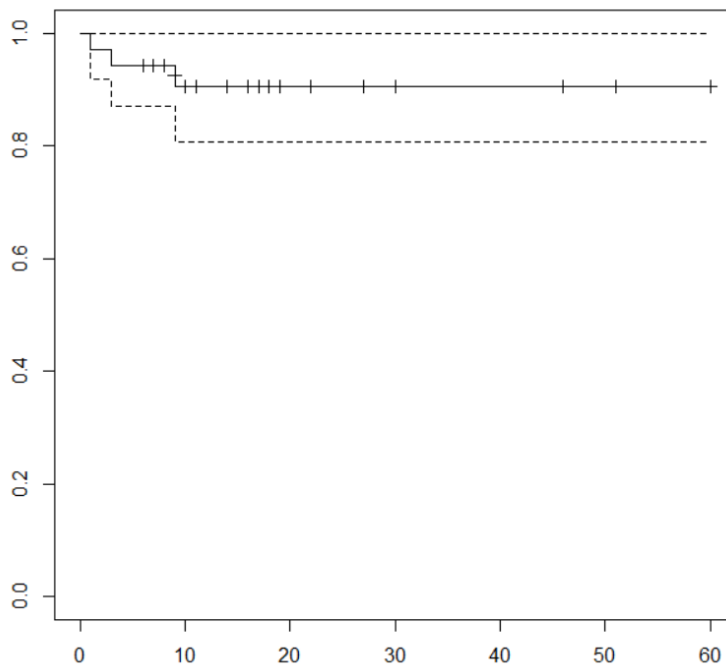


Gráfico 6: Curva de sobrevivência

Foi calculada a curva de sobrevivência destes animais e nesta é possível observar que há uma grande probabilidade de sobrevivência e que as mortes normalmente ocorrem nos primeiros dias. Depois segue-se um período relativamente estável onde não há grande variabilidade na probabilidade de sobrevivência.

Quanto ao desfecho, na amostra representada neste estudo, dos 35 animais apenas 3 tiveram como desfecho a morte. A taxa de sobrevivência, quando implementado o correto tratamento em âmbito hospitalar e com a devida monitorização, pode ser superior a 90% (Iris Kalli et al., 2010).

O valor da sobrevivência neste estudo seria de 92%, estando assim este parâmetro de acordo com a literatura. Isto pode ser justificado pela existência de instalações e pessoal especializado para receber estes pacientes e, assim, implementar rapidamente a terapia de suporte adequada para aumentar a probabilidade de sobrevivência destes animais. Seria expectável que houvesse uma maior taxa de mortalidade no grupo de animais coinfectados devido à possibilidade de agravamento do quadro clínico. Porém, estas diferenças entre grupos não foram detetadas, pelo que poderíamos concluir que teve maior influência na sobrevivência a presença de CPV e que podemos estar perante uma infeção por uma estirpe de coronavírus menos virulenta e autolimitante.

A infeção por parvovírus pode aumentar a suscetibilidade de contrair coronavírus, aumentando a morbidade da infeção deste vírus, ou aumentar a gravidade do quadro clínico desta infeção (Castro et al., 2013; Pratelli et al., 1999). Assim, torna-se importante a implementação de um protocolo terapêutico eficaz e adequado ao quadro clínico apresentado, bem como tomar as corretas medidas para prevenir a ocorrência desta infeção nos animais que não se encontrem infetados por coronavírus, mas estão mais suscetíveis. Estas medidas são aquelas implementadas numa unidade de isolamento de doenças infecciosas, como o caso da UICB, onde é utilizado material de proteção descartável e os animais são mantidos a uma distância segura entre si, em salas com pressão negativa. Também o facto de todo o material ser corretamente desinfetado minimiza o risco de infeções cruzadas.

Como referido anteriormente, uma infeção por coronavírus pode agravar uma infeção por parvovírus que ocorra posteriormente devido à elevada taxa de replicação que apresentam as células intestinais nesse momento. Esta perspetiva torna o coronavírus como um risco mais relevante para a saúde animal que o próprio parvovírus. Assim, torna-se importante que em casos de animais com quadro clínico entérico que se revelem negativos ao parvovírus, se implemente a testagem para o coronavírus para que possa ser

implementado o tratamento e possam ser colocadas em vigor as medidas preventivas necessárias para que não ocorra uma infecção por parvovírus no período de recuperação.

Apesar de ter sido demonstrado em outros estudos que a infecção mista de parvovírus com coronavírus tem implicações importantes para a saúde e bem-estar animal (Iris Kalli et al., 2010) e que pode haver um agravamento do quadro clínico (Zobba et al., 2021), neste estudo isto não foi observado.

O facto de não se encontrar um agravamento do quadro clínico nos animais com infecção por coronavírus concomitantemente a infecção por parvovírus pode ainda dever-se ao reduzido tamanho da amostra utilizada no estudo, que poderá não ser representativa e, assim, concluir-se que não há efeito quando de facto há, estando presente um erro de tipo II. Este está relacionado ao tamanho da amostra e ao poder estatístico da amostra.

Neste estudo, ao aplicar os critérios de inclusão e exclusão, foi obtida uma amostra de pequena dimensão, o que torna a sua seleção não aleatória e, deste modo, ocorrendo um viés de seleção, reduzindo a variabilidade da amostra estudada. Isto deve-se ao reduzido número de animais que são testados para o coronavírus, sendo este um ponto essencial para inclusão neste estudo. Este facto pode dever-se à presença de contenção monetária, que condiciona a realização de todos os testes que o clínico possa achar necessários ou pelo facto de o maior causador de diarreias em animais jovens ser o parvovírus e, assim, quando este está presente, não se revela necessário a pesquisa por mais agentes por o tratamento a aplicar não ser diferenciado.

Também, por se tratar de um estudo retrospectivo e a recolha de dados ser efetuada através do Qvet®, por vezes há falta de dados que pode ocorrer por omissão ou por não ter sido avaliado esse parâmetro. As principais falhas observadas são relativas ao exame físico, não sendo por vezes registadas as frequências cardíaca e respiratória e nem sempre é explícito o estado mental do animal. Estas falhas tornam difícil a avaliação do *score* clínico, podendo por vezes condicionar a interpretação do que ocorreu na realidade. Estes registos são uma parte essencial destes estudos, tornando-se importante que sejam realizados sempre de forma clara e explícita.

Outro fator que pode influenciar o quadro clínico e prognóstico dos animais e que não foi possível avaliar foi a presença de parasitismo gastrointestinal. Apesar de ser clinicamente relevante a influência destes parasitas nos parâmetros analíticos, principalmente na albumina, este fator não foi tido em conta neste estudo por não haver registos concretos sobre a presença de parasitas nos animais internados na UICB.

Com base nos resultados obtidos neste estudo, que não se apresentam concordantes com outros estudos realizados, seria de interesse voltar a realizá-lo após implementação de um protocolo de testagem para coronavírus e, assim, obtendo uma maior amostra que seja mais representativa.

Visto que de momento não temos informação sobre que estirpe de coronavírus afeta os animais internados na UICB, seria também interessante investir na investigação sobre este tema para que se obtenha informação sobre se estará presente em algum animal a estirpe mais virulenta de coronavírus.

4. Conclusão

A parvovirose canina continua a ser a principal causa de diarreia grave em cães jovens, com alta taxa de mortalidade se não for tratada adequadamente. Este estudo focou-se no impacto da coinfeção por coronavírus entérico canino (CCoV) em cães com parvovirose, comparando parâmetros clínicos e laboratoriais entre os grupos coinfectados e os infectados apenas por parvovírus. Os resultados demonstraram que a coinfeção por CCoV não teve um impacto significativo no agravamento clínico da parvovirose, apesar de algumas diferenças laboratoriais observadas. O grupo coinfectado apresentou níveis de albumina e proteínas totais mais baixos, sugerindo uma maior perda proteica. Ainda assim, estas alterações não se refletiram num agravamento significativo dos desfechos clínicos, incluindo o tempo de hospitalização e a mortalidade.

Além disso, 66,7% dos animais coinfectados desenvolveram Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica (SRIS), comparado com 60% no grupo apenas com parvovirose. No entanto, a diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa, o que indica que o parvovírus continua a ser o principal fator responsável pelo desenvolvimento de SRIS, com o coronavírus a desempenhar um papel menos relevante.

Relativamente à duração do internamento, os animais coinfectados tiveram um tempo de hospitalização ligeiramente superior, mas não de forma estatisticamente significativa. No geral, os resultados deste estudo sugerem que a coinfeção por coronavírus não aumenta drasticamente a gravidade dos casos de parvovirose.

Por fim, a taxa de sobrevivência observada foi de 92%, englobando os 35 animais pertencentes a ambos os grupos, em linha com a literatura que sugere que, com tratamento adequado, a taxa de recuperação de cães com parvovirose pode ser elevada. Apenas três animais (8%) tiveram como desfecho a morte, sendo um do grupo coinfectado.

Dado o impacto potencial de estirpes mais virulentas do coronavírus, recomenda-se uma investigação mais aprofundada e a implementação de protocolos de testagem para CCoV em casos de enterite, de forma a determinar o real impacto dessa coinfeção em situações clínicas mais graves.

Referências Bibliográficas

- Alves, F., Prata, S., Nunes, T., Gomes, J., Aguiar, S., Aires Da Silva, F., Tavares, L., Almeida, V., & Gil, S. (2020). Canine parvovirus: A predicting canine model for sepsis. *BMC Veterinary Research*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12917-020-02417-0>
- Balboni, A., Terrusi, A., Urbani, L., Troia, R., Stefanelli, S. A. M., Giunti, M., & Battilani, M. (2022). Canine circovirus and Canine adenovirus type 1 and 2 in dogs with parvoviral enteritis. *Veterinary Research Communications*, 46(1), 223–232. <https://doi.org/10.1007/s11259-021-09850-y>
- Balk, R. A. (2014). Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): Where did it come from and is it still relevant today? In *Virulence* (Vol. 5, Issue 1, pp. 20–26). Taylor and Francis Inc. <https://doi.org/10.4161/viru.27135>
- Bandai, C., Ishiguro, S., Masuya, N., Hohdatsu, T., & Mochizuki, M. (1999). Canine Coronavirus Infections in Japan: Virological and Epidemiological Aspects. In *J. Vet. Med. Sci* (Vol. 61, Issue 7).
- Baumann Da Rocha Gizzi, A., Oliveira, S. T., Leutenegger, C. M., Estrada, M., Kozemjak, D. A., Stedile, R., Marcondes, M., & Welker Biondo, A. (2014). *Presence of infectious agents and co-infections in diarrheic dogs determined with a real-time polymerase chain reaction-based panel*. <http://www.biomedcentral.com/1746-6148/10/23>
- Bird, L., & Tappin, S. (2013). Canine parvovirus: where are we in the 21st Century? *Companion Animal*, 18(4).
- Birkbeck, R. (2023). Canine parvovirus infection. In *Small Animal Critical Care Medicine* (3rd ed., pp. 543–548).
- Bone, R. C., Sibbald, W. J., & Sprung, C. L. (1992). The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. In *Chest* (Vol. 101, Issue 6, pp. 1481–1483). <https://doi.org/10.1378/chest.101.6.1481>
- Bosmann, M., & Ward, P. A. (2013). The inflammatory response in sepsis. In *Trends in Immunology* (Vol. 34, Issue 3, pp. 129–136). <https://doi.org/10.1016/j.it.2012.09.004>
- Brady, S., Norris, J. M., Kelman, M., & Ward, M. P. (2012). Canine parvovirus in Australia: The role of socio-economic factors in disease clusters. *Veterinary Journal*, 193(2), 522–528. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.01.025>
- Buonavoglia, C., Decaro, N., Martella, V., Elia, G., Campolo, M., Desario, C., Castagnaro, M., & Tempesta, M. (n.d.). *Canine Coronavirus Highly Pathogenic for Dogs*. www.cdc.gov/eid
- Capozza, P., Buonavoglia, A., Pratelli, A., Martella, V., & Decaro, N. (2023). Old and Novel Enteric Parvoviruses of Dogs. In *Pathogens* (Vol. 12, Issue 5). MDPI. <https://doi.org/10.3390/pathogens12050722>
- Castro, T. X., De Cássia, R., Cubel Garcia, N., Gonçalves, L. P. S., Costa, E. M., Marcello, G. C. G., Labarthe, N. V., & Mendes-De-Almeida, F. (2013). *Brief Communication Communication brève Clinical, hematological, and biochemical findings in puppies with coronavirus and parvovirus enteritis*.
- Cavalli, A., Desario, C., Kusi, I., Mari, V., Lorusso, E., Cirone, F., Kumbe, I., Colaianni, M. L., Buonavoglia, D., & Decaro, N. (2014). Detection and genetic characterization of Canine parvovirus and Canine coronavirus strains circulating in district of Tirana in Albania. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 26(4), 563–566. <https://doi.org/10.1177/1040638714538965>
- Chalifoux, N. V., Parker, S. E., & Cosford, K. L. (2021). Prognostic indicators at presentation for canine parvoviral enteritis: 322 cases (2001-2018). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 31(3), 402–413. <https://doi.org/10.1111/vec.13052>

- Chang, S.-F., Sgro, J.-Y., & Parrish, C. R. (1992). Multiple Amino Acids in the Capsid Structure of Canine Parvovirus Coordinately Determine the Canine Host Range and Specific Antigenic and Hemagglutination Properties. In *JOURNAL OF VIROLOGY* (Vol. 66, Issue 12). <https://journals.asm.org/journal/jvi>
- CNN Portugal. (2023). Primeira quinzena de outubro com calor acima da média. “Estamos a assistir a situações que só pensávamos que íamos ver em 2040.” *CNN Portugal*.
- Cohn, L. A., Rewerts, J. M., McCaw, D., Boon, G. D., Wagner-Mann, C., & Lothrop, C. D. (1999). Plasma granulocyte colony-stimulating factor concentrations in neutropenic, parvoviral enteritis-infected puppies. *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, 13(6), 581–586. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1999.tb02214.x>
- Cook, A. (2024). Sódio e Cloro. In *Ettinger's Textbook of Veterinary Internal Medicine* (9th ed.).
- Day, M. J., Horzinek, M. C., Schultz, R. D., & Squires, R. A. (2016). WSAVA Guidelines for the vaccination of dogs and cats. *Journal of Small Animal Practice*, 57(1), E1–E45. https://doi.org/10.1111/jsap.2_12431
- De Mari, K., Maynard, L., Eun, H. M., & Lebreux, B. (2003). Treatment of canine parvoviral enteritis with interferon-omega in a placebo-controlled field trial. *Veterinary Record*, 152(4), 105–108. <https://doi.org/10.1136/vr.152.4.105>
- DeBerry, J. (2024). Hypoproteinemia and Hyperproteinemia. In *Ettinger's Textbook of Veterinary Internal Medicine* (9th ed.).
- Decaro, N., & Buonavoglia, C. (2011). Canine Coronavirus: Not Only an Enteric Pathogen. In *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice* (Vol. 41, Issue 6, pp. 1121–1132). <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2011.07.005>
- Decaro, N., & Buonavoglia, C. (2012). Canine parvovirus-A review of epidemiological and diagnostic aspects, with emphasis on type 2c. In *Veterinary Microbiology* (Vol. 155, Issue 1, pp. 1–12). <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.09.007>
- Decaro, N., Desario, C., Addie, D. D., Martella, V., Vieira, M. J., Elia, G., Zicola, A., Davis, C., Thompson, G., Thiry, E., Truyen, U., & Buonavoglia, C. (2007). *Molecular Epidemiology of Canine Parvovirus, Europe* (Vol. 13, Issue 8). www.cdc.gov/eid
- Deng, X., Zhang, J., Su, J., Liu, H., Cong, Y., Zhang, L., Zhang, K., Shi, N., Lu, R., & Yan, X. (2018). A multiplex PCR method for the simultaneous detection of three viruses associated with canine viral enteric infections. *Archives of Virology*, 163(8), 2133–2138. <https://doi.org/10.1007/s00705-018-3828-4>
- Denholm, K. M., Haitjema, H., Gwynne, B. J., Morgan, U. M., & Irwin, P. J. (2001). Concurrent Cryptosporidium and parvovirus infections in a puppy. *Australian Veterinary Journal*, 79(2), 98–101. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2001.tb10708.x>
- Duijvestijn, M., Mughini-Gras, L., Schuurman, N., Schijf, W., Wagenaar, J. A., & Egberink, H. (2016). Enteropathogen infections in canine puppies: (Co-)occurrence, clinical relevance and risk factors. *Veterinary Microbiology*, 195, 115–122. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2016.09.006>
- Frazão, P. S. (2008). *Alterações Leucocitárias Como Factor de Prognóstico na Evolução Clínica da Parvovirose Canina: 191 Casos [dissertação de mestrado]*. Faculdade de Medicina Veterinária - ULisboa.
- Goddard, A., & Leisewitz, A. L. (2010). Canine Parvovirus. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40(6), 1041–1053. <https://doi.org/10.1016/J.CVSM.2010.07.007>
- Goddard, A., Leisewitz, A. L., Christopher, M. M., Duncan, N. M., & Becker, P. J. (2008). Prognostic usefulness of blood leukocyte changes in canine parvoviral enteritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(2), 309–316. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0073.x>

- Godsall, S. A., Clegg, S. R., Stavisky, J. H., Radford, A. D., & Pinchbeck, G. (2010a). Epidemiology of canine parvovirus and coronavirus in dogs presented with severe diarrhoea to PDSA PetAid hospitals. *Veterinary Record*, *167*(6), 196–201. <https://doi.org/10.1136/vr.c3095>
- Godsall, S. A., Clegg, S. R., Stavisky, J. H., Radford, A. D., & Pinchbeck, G. (2010b). Epidemiology of canine parvovirus and coronavirus in dogs presented with severe diarrhoea to PDSA PetAid hospitals. *Veterinary Record*, *167*(6), 196–201. <https://doi.org/10.1136/vr.c3095>
- González-Domínguez, A., Cristobal-Verdejo, J. I., López-Espinar, C., Fontela-González, S., Vázquez, S., Justo-Domínguez, J., González-Caramazana, J., Bragado-Cuesta, M., Álvarez-Punzano, A., & Herrería-Bustillo, V. J. (2024). Retrospective evaluation of hematological ratios in canine parvovirus: 401 cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *38*(1), 161–166. <https://doi.org/10.1111/jvim.16972>
- Haake, C., Cook, S., Pusterla, N., & Murphy, B. (2020). Coronavirus Infections in Companion Animals: Virology, Epidemiology, Clinical and Pathologic Features. *Viruses*, *12*(9). <https://doi.org/10.3390/v12091023>
- Headley, S. A., Alfieri, A. A., Fritzen, J. T. T., Garcia, J. L., Weissenböck, H., da Silva, A. P., Bodnar, L., Okano, W., & Alfieri, A. F. (2013). Concomitant canine distemper, infectious canine hepatitis, canine parvoviral enteritis, canine infectious tracheobronchitis, and toxoplasmosis in a puppy. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, *25*(1), 129–135. <https://doi.org/10.1177/1040638712471344>
- Headley, S. A., Oliveira, T. E. S., Pereira, A. H. T., Moreira, J. R., Michelazzo, M. M. Z., Pires, B. G., Marutani, V. H. B., Xavier, A. A. C., Di Santis, G. W., Garcia, J. L., & Alfieri, A. A. (2018). Canine morbillivirus (canine distemper virus) with concomitant canine adenovirus, canine parvovirus-2, and Neospora caninum in puppies: a retrospective immunohistochemical study. *Scientific Reports*, *8*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31540-0>
- Houston, D. (1996). Risk factors associated with parvovirus enteritis in dogs: 283 cases (1982-1991). *JAVMA*, *208*.
- IPMA [Internet]. 2025. *Monitorização Meteorológica IPMA* [accedido a 02 de novembro de 2024]. <https://www.ipma.pt/Pt/Oclima/Monitorizacao/>.
- Iris Kalli, Leontides, L. S., Mylonakis, M. E., Adamama-Moraitou, K., Rallis, T., & Koutinas, A. F. (2010). Factors affecting the occurrence, duration of hospitalization and final outcome in canine parvovirus infection. *Research in Veterinary Science*, *89*(2), 174–178. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2010.02.013>
- Kelman, M., Barrs, V. R., Norris, J. M., & Ward, M. P. (2020). Socioeconomic, geographic and climatic risk factors for canine parvovirus infection and euthanasia in Australia. *Preventive Veterinary Medicine*, *174*. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2019.104816>
- Kumar, N., Sharma, S., Barua, S., Tripathi, B. N., & Rouse, B. T. (2018). *Virological and Immunological Outcomes of Coinfections*. <https://doi.org/10>
- Lamm, C. G., & Rezabek, G. B. (2008). Parvovirus Infection in Domestic Companion Animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, *38*(4), 837–850. <https://doi.org/10.1016/J.CVSM.2008.03.008>
- Leisewitz, A. L. (2024). Canine and Feline Parvovirus Infection. In *Ettingers Veterinary Internal Medicine* (9th ed.).
- Li, K., Yang, J., Zhou, X., Wang, H., Ren, Y., Huang, Y., Liu, H., Zhong, Z., Peng, G., Zheng, C., & Zhou, Z. (2022). The Mechanism of Important Components in Canine Fecal Microbiota Transplantation. In *Veterinary Sciences* (Vol. 9, Issue 12). MDPI. <https://doi.org/10.3390/vetsci9120695>
- Ling, M., Norris, J. M., Kelman, M., & Ward, M. P. (2012). Risk factors for death from canine parvovirus-related disease in Australia. *Veterinary Microbiology*, *158*(3–4), 280–290. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2012.02.034>

- Magalhães, T. R., Gregório, H., Araújo, J., Ribeiro, L., Dourado, M. J., Batista, S., & Queiroga, F. L. (2022). Prognostic factors associated with survival and hospitalization time in pediatric canine patients diagnosed with presumptive acute viral gastroenteritis. *Veterinary World*, *15*(8), 2095–2101. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2022.2095-2101>
- Malin, K., & Witkowska-Piłaszewicz, O. (2022). C-Reactive Protein as a Diagnostic Marker in Dogs: A Review. In *Animals* (Vol. 12, Issue 20). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ani12202888>
- Mason, M. J., Gillett, N. A., & Muggenburg, B. A. (1987). Clinical, pathological, and epidemiological aspects of canine parvoviral enteritis in an unvaccinated closed Beagle colony: 1978-1985. *Journal of the American Animal Hospital Association*, *23*, 183–192.
- Mazzaferro, E. M. (2020). Update on Canine Parvoviral Enteritis. In *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice* (Vol. 50, Issue 6, pp. 1307–1325). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2020.07.008>
- Medeiros, D. L. (2024). *Transfusão de Plasma Fresco Congelado em Cães Hospitalizados com Parvovirose Canina na Unidade de Isolamento e Contenção Biológica do HEV-FMV ULISBOA – Estudo Retrospectivo [dissertação de mestrado]*. Universidade de Lisboa.
- Miranda, C., Carvalheira, J., Parrish, C. R., & Thompson, G. (2015). Factors affecting the occurrence of canine parvovirus in dogs. *Veterinary Microbiology*, *180*(1–2), 59–64. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2015.08.002>
- Miranda, C., Parrish, C. R., & Thompson, G. (2016). Epidemiological evolution of canine parvovirus in the Portuguese domestic dog population. *Veterinary Microbiology*, *183*, 37–42. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2015.11.037>
- Miranda, C., & Thompson, G. (2016). Canine parvovirus in vaccinated dogs: A field study. *Veterinary Record*, *178*(16), 397. <https://doi.org/10.1136/vr.103508>
- MyElanco [Internet]. 2023. *Greenfield [acedido a 23 de maio de 2024]*. <https://my.elanco.com/us/parvovirus>
- Mylonakis, M., Kalli, I., & Rallis, T. (2016). Canine parvoviral enteritis: an update on the clinical diagnosis, treatment, and prevention. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, *Volume 7*, 91–100. <https://doi.org/10.2147/vmrr.s80971>
- Nandi, S., & Kumar, M. (2010). Canine parvovirus: Current perspective. In *Indian Journal of Virology* (Vol. 21, Issue 1, pp. 31–44). <https://doi.org/10.1007/s13337-010-0007-y>
- Nandi, S., Sharma, G. K., Gupta, V., Deol, P., Chander, V., De, U. K., & Gupta, V. K. (2019). *JSM Veterinary Medicine and Research Global Scenario of Canine Parvovirus Mutants: Epidemiology, Diagnostics and Immunoprophylactic Agents*.
- Nedeva, C., Menassa, J., & Puthalakath, H. (2019). Sepsis: Inflammation is a necessary evil. In *Frontiers in Cell and Developmental Biology* (Vol. 7, Issue JUN). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00108>
- Ngwenyama, T. R. (2021). Current and Future Practice in the Diagnosis and Management of Sepsis and Septic Shock in Small Animals. *Advances in Small Animal Care*, *2*, 49–67. <https://doi.org/10.1016/j.yasa.2021.07.005>
- Parrish, C., & Sykes, J. E. (2022). Canine Parvovirus Infections and Other Viral Enteritides. In *Canine Parvovirus Infections and Other Viral Enteritides* (5th ed., pp. 341–351).
- Pereira, G. Q., Gomes, L. A., Santos, I. S., Alfieri, A. F., Weese, J. S., & Costa, M. C. (2018). Fecal microbiota transplantation in puppies with canine parvovirus infection. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *32*(2), 707–711. <https://doi.org/10.1111/jvim.15072>
- Pereira, V. (2011). *Cinética Leucocitária na Evolução Clínica da Parvovirose Canina [dissertação de mestrado]*. Faculdade de Medicina Veterinária.
- Potgieter, L. N. D., Jones, J. B., Patton, C. S., & Webb-Martin, T. A. (1981). *Experimental Parvovirus Infection in Dogs*.

- Prata, S. A. (2017). *Modelo Canino Para Sepsis: Contribuição Para a Classificação e Estratificação em Doentes Sépticos [dissertação de mestrado]*. Faculdade de Medicina Veterinária - ULisboa.
- Pratelli, A. (2005). Canine Coronavirus Infection. In *Recent Advances in Canine Infectious Diseases*.
- Pratelli, A. (2006). Genetic evolution of canine coronavirus and recent advances in prophylaxis. In *Veterinary Research* (Vol. 37, Issue 2, pp. 191–200). <https://doi.org/10.1051/vetres:2005053>
- Pratelli, A., Tempesta, M., Roperto, F. P., Sagazio, P., Carmichael, L., & Buonavoglia, C. (1999). Fatal coronavirus infection in puppies following canine parvovirus 2b infection. In *550 Brief communications J Vet Diagn Invest* (Vol. 11).
- Qi, S., Zhao, J., Guo, D., & Sun, D. (2020). A Mini-Review on the Epidemiology of Canine Parvovirus in China. In *Frontiers in Veterinary Science* (Vol. 7). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00005>
- Ruggieri, A., Di Trani, L., Gatto, I., Franco, M., Vignolo, E., Bedini, B., Elia, G., & Buonavoglia, C. (2007). Canine coronavirus induces apoptosis in cultured cells. *Veterinary Microbiology*, 121(1–2), 64–72. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2006.12.016>
- Saltık, H. S. (2023). Concomitant virus-induced gastrointestinal infection in dogs. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 26(2), 203–209. <https://doi.org/10.24425/pjvs.2023.145023>
- Santos, N., Udia Almendra, C., & Tavares, L. (2009). Serologic Survey for Canine Distemper Virus and Canine Parvovirus in Free-ranging Wild Carnivores from Portugal. In *Journal of Wildlife Diseases* (Vol. 45, Issue 1). http://meridian.allenpress.com/jwd/article-pdf/45/1/221/2238150/0090-3558-45_1_221.pdf
- Savigny, M. R., & Macintire, D. K. (2010). Use of oseltamivir in the treatment of canine parvoviral enteritis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 20(1), 132–142. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2009.00404.x>
- Schirò, G., Gambino, D., Mira, F., Vitale, M., Guercio, A., Purpari, G., Antoci, F., Licitra, F., Chiamonte, G., Giglia, M. La, Randazzo, V., & Vicari, D. (2022). Antimicrobial Resistance (AMR) of Bacteria Isolated from Dogs with Canine Parvovirus (CPV) Infection: The Need for a Rational Use of Antibiotics in Companion Animal Health. *Antibiotics*, 11(2). <https://doi.org/10.3390/antibiotics11020142>
- Seymour, K. (2023). *Elanco announces first-ever canine parvovirus treatment*. AAHA.
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J. D., Coopersmith, C. M., Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., Marshall, J. C., Martin, G. S., Opal, S. M., Rubenfeld, G. D., Poll, T. Der, Vincent, J. L., & Angus, D. C. (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 315, Issue 8, pp. 801–810). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- Suchodolski, J. S. (2022). Analysis of the gut microbiome in dogs and cats. In *Veterinary Clinical Pathology* (Vol. 50, Issue S1, pp. 6–17). American Society for Veterinary Clinical Pathology. <https://doi.org/10.1111/vcp.13031>
- Sykes, J. E. (2010). Immunodeficiencies Caused by Infectious Diseases. In *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice* (Vol. 40, Issue 3, pp. 409–423). <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2010.01.006>
- Sykes, J. E. (2014). Canine Parvovirus Infections and Other Viral Enteritides. In *Canine and Feline Infectious Diseases* (1st ed., pp. 141–151).
- Throop, J. L., Kerl, M. E., & Cohn, L. A. (2004). *Albumin in Health and Disease: Causes and Treatment of Hypoalbuminemia**. www.VetLearn.com
- Tizard, I. R. (2020). Vaccination against coronaviruses in domestic animals. In *Vaccine* (Vol. 38, Issue 33, pp. 5123–5130). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.06.026>

- Tuteja, D., Banu, K., & Mondal, B. (2022). Canine parvovirology – A brief updated review on structural biology, occurrence, pathogenesis, clinical diagnosis, treatment and prevention. In *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* (Vol. 82). Elsevier Ltd.
<https://doi.org/10.1016/j.cimid.2022.101765>
- Vieira, M. B. (2023). *A Nutrição Entérica Precoce e o Uso de Sondas Alimentares no Tratamento da Parvovirose Canina [dissertação de mestrado]*. Universidade de Lisboa.
- Xavier De Castro, T., Maria, C., Uchoa, A., Cavalcanti De Albuquerque, M., Labarthe, N. V., De Cássia Nasser, R., & Garcia, C. (2007). Canine Parvovirus (CPV) and Intestinal Parasites: Laboratorial Diagnosis and Clinical Signs From Puppies With Gastroenteritis. In *Intern J Appl Res Vet Med* • (Vol. 5, Issue 2).
- Yalcin, E., & Keser, G. O. (2017). Comparative efficacy of metoclopramide, ondansetron and maropitant in preventing parvoviral enteritis-induced emesis in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 40(6), 599–603.
<https://doi.org/10.1111/jvp.12396>
- Zaher, K. S. (2018). *Parvoviruses in Dogs*.
<https://doi.org/10.5829/idosi.ijbav.2018.01.06>
- Zobba, R., Visco, S., Sotgiu, F., Pinna Parpaglia, M. L., Pittau, M., & Alberti, A. (2021). Molecular survey of parvovirus, astrovirus, coronavirus, and calicivirus in symptomatic dogs. *Veterinary Research Communications*, 45(1), 31–40.
<https://doi.org/10.1007/s11259-020-09785-w>