

Centro Universitário Campo Limpo Paulista Curso de Medicina Veterinária

Victoria Viana  
Yasmin Duarte Martins de Carvalho

**TRATAMENTO COM CÉLULAS TRONCO MESENQUIMAIS PARA SEQUELAS  
NEUROLÓGICAS DECORRENTES DA CINOMOSE EM CÃES:**  
Revisão de literatura

Campo Limpo Paulista  
2024

Victoria Viana  
Yasmin Duarte Martins de Carvalho

**TRATAMENTO COM CÉLULAS TRONCO MESENQUIMAIS PARA SEQUELAS  
NEUROLÓGICAS DECORRENTES DA CINOMOSE EM CÃES:**

Revisão de literatura

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Examinadora do Curso de Graduação em Medicina Veterinária, do Centro Universitário Campo Limpo Paulista, como requisito para obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária.

Orientador: Prof. Me. Anassilton M. de A. Júnior.

Campo Limpo Paulista  
2024

## RESUMO

A cinomose canina é uma doença infectocontagiosa causada por um vírus RNA do gênero Morbillivirus que costuma acometer cães filhotes não vacinados. As infecções podem ocorrer por contato direto com animais infectados ou inalação de gotículas de aerossol. É uma doença que afeta diversos sistemas do animal, causando sinais clínicos variados como secreções oculares e nasal, diarreia e vômito, além de sinais neurológicos que podem permanecer para o resto da vida do animal. Não existe tratamento específico para cinomose, sendo apenas possível o tratamento de suporte para melhora dos sinais clínicos. O diagnóstico pode ser feito por PCR, sorologias ou teste rápido. Diante das sequelas neurológicas deixadas pela cinomose, o tratamento com células tronco mesenquimais foi estudado por diversos autores, obtendo resultados significativos na melhoria da qualidade de vida dos pacientes. As Células Tronco Mesenquimais (CTM's) são células multipotentes com capacidade de se auto renovarem, diferenciarem e adquirirem a funcionalidade de qualquer tecido, apresentando assim, forte potencial em processos de regeneração tecidual, agindo na liberação de citocinas anti-inflamatórias, devido à ligação com o tecido ao serem implantadas, além da divisão e produção infinita. Sendo assim, o objetivo desse trabalho é fazer uma revisão bibliográfica do uso das células tronco em cães com sequelas neurológicas deixadas pela cinomose, além de apresentar os resultados positivos obtidos em diversos relatos de caso sobre esse tratamento.

**Palavras-chaves:** cinomose, células tronco mesenquimais, sequelas, sistema nervoso central, qualidade.

## ABSTRACT

Canine distemper is an infectious disease caused by an RNA virus of the genus Morbillivirus that usually affects unvaccinated puppies. Infections can occur through direct contact with infected animals or inhalation of aerosol droplets. It is a disease that affects several systems of the animal, causing varied clinical signs such as ocular and nasal secretions, diarrhea and emesis, in addition to neurological signs that can remain for the rest of the animal's life. There is no specific treatment for distemper, only supportive treatment to improve clinical signs is possible. Diagnosis can be made by PCR, serology or rapid testing. Given the neurological sequelae left by distemper, treatment with mesenchymal stem cells has been studied by several authors, obtaining significant results in improving the quality of life of patients. Mesenchymal Stem Cells (MSCs) are multipotent cells with the ability to self-renew, differentiate and acquire the functionality of any tissue, thus presenting a strong potential in tissue regeneration processes, acting in the release of anti-inflammatory cytokines, due to the binding with the tissue when implanted, in addition to the infinite division and production. Therefore, the objective of this work is to perform a bibliographic review of the use of stem cells in dogs with neurological sequelae left by distemper, in addition to presenting the positive results obtained in several case reports on this treatment.

**Keywords:** distemper, mesenchymal stem cells, sequelae, central nervous system, quality.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1** André em M0. Tetraparesia espástica com ausência de propriocepção consciente.....**18**
- Figura 2** André 4 meses após o fim do tratamento apresentando recuperação total.....**19**
- Figura 3** Spyke em M0. Paraparesia espástica com impotência funcional de membro torácico direito.....**19**
- Figura 4** Spyke um mês após o fim do tratamento, apresentando melhora dos membros pélvicos e membro torácico esquerdo, porém impotência funcional de MTD.....**20**

## LISTA DE ABREVIações

CTM's – Células Tronco Mesenquimais

SNC – Sistema Nervoso Central

SLAM – Signaling Lymphocyte Activation Molecule

CDV - Canine Distemper Virus (Virus da cinomose canina)

RT-PCR – Reação de Transcriptase combinada com a Reação em Cadeia da Polimerase

PCR – Reação de cadeia polimerase

RNA – Ácido ribonucleico

ELISA – Ensaio de Imunoabsorção Enzimática

DMEM – Meio de Eagle modificado por Dulbecco

CFMV – Conselho Federal de Medicina Veterinária

CRMV - Conselho Regional de Medicina Veterinária

NTF – Fatores Neurotróficos

NGF – Fator de Crescimento Neural

BDNF – Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro

VEGF – Fator de Crescimento Endotelial Vascular

TGF- $\beta$  - Fator de Transformação do Crescimento Beta

MTD – Membro torácico direito

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>8</b>
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>10</b>
<b>2.1 Cinomose</b>	<b>10</b>
2.1.1 Patogenia	10
2.1.2 Sinais Clínicos	11
2.1.3 Prevenção	11
2.1.4 Sequelas Neurológica	12
2.1.5 Diagnóstico	12
2.1.6 Tratamento	13
<b>2.2 Células-Tronco Mesenquimais</b>	<b>13</b>
2.2.1 Atribuição no Organismo	14
2.2.2 Origem, coleta e processamento	14
<b>2.3 Aplicação das Células-Tronco Mesenquimais</b>	<b>15</b>
2.3.1 Ação das células tronco no Sistema Nervoso Central	15
2.3.2 Uso das Células Tronco Mesenquimais no Tratamento de sequelas neurológicas da Cinomose Canina	16
<b>3. CONCLUSÃO</b>	<b>21</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A cinomose canina é uma doença infectocontagiosa que acomete principalmente carnívoros terrestres, como os cães domésticos (*Canis familiares*). Essa enfermidade multissistêmica é causada por um vírus da família *Paramyxovirus*, do gênero *Morbilivirus* (12,22).

Segundo Chagas et al. (13), essa enfermidade tem distribuição mundial e já foi descrita em animais das famílias: *Canidae* - cão doméstico, raposa, dingo, coiote, lobo e chacal; *Mustelidae* - furão, vison, doninha, marta, cangambá, texugo e lontra; *Procyonidae* - guaxinim, panda, jupará e quati; e possivelmente *Felidae* exóticos, mas não nos gatos domésticos. A incidência é mais alta entre os 60 e 90 dias de vida, período em que diminui a taxa de anticorpos maternos, no entanto cães até os dois anos de idade são comumente afetados, em função da não vacinação ou falhas imunológicas. Cães a partir dos 7-9 anos também podem desenvolver a doença (13).

O vírus da cinomose canina tem uma distribuição praticamente global e ainda continua sendo um patógeno significativo para cães domésticos, particularmente para populações não vacinadas. A incidência de doenças relacionadas a esse vírus em populações caninas em todo o mundo parece ter aumentado nas últimas décadas (48).

A contaminação acontece pelo contato com secreção ocular, secreção nasal, fezes, saliva ou urina de outro animal infectado (28). Além do contato direto, a infecção também acontece através de alimentos ou objetos contaminados (13). O vírus está associado ao tropismo de múltiplas células (epitelial, linfóide e neurológica), que leva a uma infecção sistêmica, incluindo doenças respiratórias, digestivas, urinárias, linfáticas, cutâneas, esqueléticas e do sistema nervoso central, sendo os sinais clínicos que o animal pode apresentar os mais variados (25).

De acordo com os sistemas que são afetados na cinomose, o animal pode apresentar os seguintes sinais clínicos: secreção nasal, tosse seca ou tosse produtiva, secreções oculares, dificuldade para respirar, febre, vômito, diarreia, anorexia, hiperqueratose nos coxins e no focinho (28). Segundo Mangia & Paes (30), os sinais neurológicos são múltiplos e variam de acordo com o local da lesão no sistema nervoso central. Assim sendo, convulsões, vocalização, andar em círculos, mioclonias, hiperestesia, realizar movimentos de pedalagem e contração rítmica de forma incessante (28).

O diagnóstico é realizado por meio do histórico do animal, reação de transcriptase reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR), exame histopatológico, imunofluorescência indireta (IFI), ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), ensaios imunohistoquímico e a visualização de corpúsculos de inclusão (Lentz) no esfregaço sanguíneo periférico (12,16).

O tratamento da cinomose consiste inicialmente no isolamento do animal acometido pela doença para que não ocorra a disseminação entre outros

animais. No decorrer da abordagem terapêutica, o tratamento é de suporte e inclui fluidoterapia, antibioticoterapia, administração de vitaminas, imunoestimulantes, anticonvulsivantes, antieméticos, em caso de sinais gástricos, e analgésicos (12,19). Embora o vírus seja eliminado de diferentes órgãos e do sangue periférico, o vírus pode permanecer em alguns tecidos, incluindo úvea, SNC, órgãos linfóides e coxins (35).

Animais que conseguem sobreviver à infecção viral podem sofrer sequelas neurológicas permanentes (7). A infecção possui sua devida importância pela sua alta taxa de morbidade (Entre 25% a 75%) e de mortalidade (De 50% a 90%) e temos a vacinação como uma abordagem eficaz na prevenção (22).

Atualmente há uma constante busca por tratamentos efetivos contra sequelas neurológicas deixadas pela cinomose, entre essas buscas, o tratamento com células-tronco mesenquimais (CTMs) surgiu como uma opção promissora. As CTMs são uma linhagem de células-tronco somáticas presentes em pequenas quantidades nas regiões perivasculares de todos os tecidos adultos, possuem a capacidade de se diferenciar em outras células e/ou produzir moléculas sinalizadoras (fatores de crescimento) no organismo, potencializando os processos de reparação tecidual (29). No caso de doenças que afetam o SNC, como a cinomose, as CTMs conseguem ultrapassar a barreira hematoencefálica através do mecanismo de diapedese. Também se acredita em uma facilidade em alcançar o alvo no SNC devido à ruptura da barreira hematoencefálica que o vírus da cinomose canina (CDV) promove, abrindo caminho para a passagem das células (33).

O presente trabalho tem como objetivo trazer uma revisão bibliográfica sobre o uso de células tronco mesenquimais no tratamento de cães com sequelas neurológicas provenientes da cinomose.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Cinomose

Segundo o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (2022), a cinomose canina é uma doença viral causada pelo *Morbillivirus canis*, da família *Paramyxoviridae* e ordem *Mononegavirales*. O vírus possui um único filamento de RNA negativo e é envolto por envelope com glicoproteínas vírais H e F (proteína de inserção, proteína de fusão, respectivamente). Estas são responsáveis por ligarem-se a receptores nas células e disseminarem a doença em diversos tecidos (16).

Segundo Wilkes (48), essas glicoproteínas ligam-se ao receptor SLAM (Signaling Lymphocyte Activation Molecule ou CD150), presente em células imunes, promovendo a infecção, e ao receptor nectina-4, presente nas células epiteliais, resultando na replicação do vírus. O autor também sugere que a nectina-4 pode ser a responsável pelo neurotropismo causado pelo vírus. A doença apresenta-se geralmente em animais jovens não vacinados, ocorrendo de forma aguda e com manifestações clínicas inespecíficas (16).

#### 2.1.1 Patogenia

As infecções podem ocorrer não apenas pela inalação de gotículas de aerossol ou partículas de vírus transportadas pelo ar, mas também como resultado do contato direto com fluidos corporais ou através de fômites (15).

Após ser inalado o vírus é fagocitado pelos macrófagos do tecido do trato respiratório superior e em 24 horas é carregado pelo sistema linfático aos linfonodos faríngeos e bronquiais e aos tecidos tonsilares, onde ocorre a replicação (30,33).

Do quarto ao sexto dia pós-infecção, ocorre disseminação do vírus para os tecidos linfóides sistêmicos atingindo baço, fígado (células de Kupfer), medula óssea, timo, linfonodos mesentéricos, células estomacais, placas de Peyer e células mononucleares ao redor dos vasos pulmonares e bronquiais (3,30).

Segundo Mangia & Paes (30), o vírus penetra o SNC (Sistema Nervoso Central) através das células endoteliais vasculares das meninges, nas células do plexo coróide do quarto ventrículo e nas células endimárias lineares do sistema ventricular, causando lesão multifocal nas substâncias cinzenta (poliencéfalomalácea) e branca (danos mielínicos). Os tipos de células dentro do SNC que podem ser infectadas pelo CDV incluem astrócitos, microglia, oligodendrócitos, neurônios, células endimárias, células do plexo coróide e células gliais (48).

### 2.1.2 Sinais Clínicos

Por ser multissistêmica, a cinomose desencadeia sintomas em diferentes órgãos do cão, podendo ocorrer sinais respiratórios, gastrintestinais, oculares, epidérmicos e nervosos (3).

Após o período de incubação de seis dias ou mais, surge a primeira fase clínica da cinomose, que geralmente passa despercebida ao proprietário e corresponde à ocorrência de pico febril e ao comprometimento dos órgãos linfóides (12). A temperatura do cão durante o pico febril pode variar de 39, 5° C a 41°C (3).

Segundo Azevedo (3), o cão pode apresentar sinais respiratórios como rinite, conjuntivite, descarga oculonasal serosa a mucopurulenta, tosse produtiva com taquipnéia, dispnéia e ausculta pulmonar anormal. Os sinais gastrointestinais incluem vômitos intermitentes, anorexia, perda de peso e diarreia pastosa a líquida, escura, com ou sem presença de sangue.

O autor também afirma que o animal pode apresentar sinais oculares como ceratoconjuntivite com secreção ocular serosa a mucopurulenta, coriorretinite, atrofia de retina e neurite óptica ou descolamento de retina resultando em cegueira.

Em animais que conseguem a recuperação, pode ocorrer hipoplasia do esmalte dentário, pois o vírus acometeu o desenvolvimento de brotos dentários e ameloblastos (16). Segundo Greene & Vandeveld (19), alguns animais apresentam hiperqueratose nos coxins e nas narinas, pois durante o período virêmico os vírus que atingiram o epitélio causam proliferação dos queratinócitos basais.

A sintomatologia nervosa pode apresentar-se de maneiras diversas, pois depende da área acometida (16). Segundo Mangia & Paes (30), em casos que houver acometimento do SNC, o quadro neurológico é acompanhado de sinais como inclinações da cabeça, hiperestesia, rigidez cervical, ataxia, nistagmo, midríase, cegueira bilateral ou unilateral, paresia, incoordenação motora, mioclonias e convulsões. A mortalidade nesta fase varia de 30 a 80%, aqueles que sobrevivem geralmente apresentam sequelas (12).

### 2.1.3 Prevenção

Existem vários tipos de vacinas contra cinomose atualmente no mercado. A mais usada e que induz melhor imunidade é a atenuada, que é quase 100% protetora (3).

O neonato que recebe colostro da mãe tem imunidade entre uma a quatro semanas, devendo estabelecer o protocolo de vacinação após esse período (16). Geralmente a vacinação é realizada entre 6 e 16 semanas de vida (19) e deve ser feita a cada 21 dias (3).

Cuidados para evitar falhas vacinais são fundamentais para garantir uma boa proteção ao cão. Estes cuidados incluem a aplicação correta da vacina, uso de vacina ética, armazenamento em temperatura e local adequado da vacina, vacina com cepas adequadas a localização geográfica que está sendo usada, idade correta de imunização para não haver anulação pelos anticorpos maternos, vermifugação correta pré-vacinação com intervalo de 15 dias entre o tratamento e aplicação da vacina e evitar o estresse do animal (3).

#### 2.1.4 Sequelas Neurológica

Após a disseminação viral no sistema nervoso central (SNC), a sobrevivência de cães é geralmente improvável, embora alguns apresentem recuperação, manifestando sintomas neurológicos crônicos (40).

Segundo Gonçalves et al. (17), as sequelas neurológicas podem se manifestar com intensidades variadas e incluem paresia, paralisia, mioclonia, fasciculação, movimentos involuntários de mastigação e convulsões.

Segundo Paim et al. (33), a cinomose pode deixar sequelas neurológicas como alterações comportamentais, crises epiléticas, perda da visão, sinais cerebelares (ataxia, hipermetria), sinais vestibulares (desequilíbrio, desvio de cabeça, nistagmo, deambulação em círculos), paraparesia ou tetraparesia com ataxia sensorial, atrofia muscular, mioclonias (causadas por lesão nos núcleos basais ou relacionadas à hiperexcitabilidade dos neurônios motores inferiores) e hiperestesia.

#### 2.1.5 Diagnóstico

A identificação do RNA viral é muito utilizada por meio do PCR, pois é um diagnóstico com boa especificidade, já a sensibilidade depende da amostra utilizada. Recomenda-se o concentrado leucoplaquetário ou o esfregaço conjuntival em fase aguda. Para a fase crônica a urina, soro, líquido cefalorraquidiano ou sangue total podem ser utilizados (16). Segundo Greene & Vandeveldt (19) a utilização do sangue ou urina para PCR foram mais sensíveis que outras amostras indicadas, porém, o teste diagnóstico não diferencia o vírus vacinal do vírus natural, podendo levar a um resultado falso positivo. Os autores também apontam que o esfregaço sanguíneo pode ser interessante, sendo que inclusões virais (corpúsculo de Lentz) em eritrócitos, linfócitos, monócitos e neutrófilos são achados patognomônicos para cinomose.

Existem testes rápidos imunocromatográficos para pesquisa do antígeno do vírus da cinomose, podendo se utilizar material de mucosa nasal, saliva, conjuntiva, urina, soro, plasma e líquido, com alta sensibilidade e especificidade, não apresentando falsos positivos, mesmo em animais vacinados (44).

Outra possibilidade diagnóstica inclui a sorologia por imunofluorescência indireta e ou ELISA, porém, se o resultado for positivo, deve-se avaliar a condição imunológica do animal e levar em consideração se houve vacinação recente (16).

### 2.1.6 Tratamento

No decorrer da abordagem terapêutica, o tratamento é de suporte e inclui fluidoterapia, antibioticoterapia, administração de vitaminas, imunostimulantes, anticonvulsivantes, antieméticos, em caso de sinais gástricos, e analgésicos (12,16,19). Azevedo (3) recomenda, em casos de sinais gastrointestinais, que alimentos de fácil digestão e de consistência pastosa sejam administrados.

O uso de glicocorticoides é contraindicado em caso de infecção aguda, porém pode favorecer o paciente que tenha sintomatologia neurológica (16). Apesar do seu alto custo, o soro hiperimune é usado como suporte para aumentar a resposta imunológica do cão infectado, porém, quando há alterações no sistema nervoso, o soro hiperimune pode não impedir o avanço da cinomose, porque ele age apenas neutralizando os vírus circulantes e não atua sobre as partículas virais que ultrapassam a barreira hematoencefálica (12).

Em cães que apresentam conjuntivite ou lesões das córneas é recomendado o uso de colírios e em animais que apresentem secreções mucopurulentas, podem ser prescritos expectorantes mucolíticos (12).

Como as células-tronco mesenquimais possuem efeitos anti-inflamatórios parácrinos e imunomoduladores, isso as torna uma alternativa viável para tratar ou melhorar o padrão de vida de animais afetados por sequelas neurológicas após infecção pelo vírus da cinomose canina (7).

## 2.2 Células-Tronco Mesenquimais

As Células Tronco Mesenquimais (CTM's) são células multipotentes com capacidade de se auto renovarem, diferenciarem e adquirirem a funcionalidade de qualquer tecido, apresentando assim, forte potencial em processos de regeneração tecidual, agindo na liberação de citocinas anti-inflamatória, devido à ligação com o tecido ao serem implantadas, além da divisão e produção infinita (8,39,41). Essa capacidade de diferenciação das células foi confirmada pela

indução de osteogênese, adipogênese e condrogênese pelo Francesco et al (7); Marx et al (27). De acordo com MAO et al. (26), as CTM's têm a capacidade de migrar para o foco da lesão e atuar em tecidos lesionados de músculo, baço e SNC, sendo que no último sistema elas podem atuar por até 135 dias sem que ocorra modificação significativas na estrutura celular.

### 2.2.1 Atribuição no Organismo

Ocorre quando as CTM's, com suas características de se auto renovarem por divisão celular, serem células não especializadas podendo se transformar em outros tipos de células, isto é, com capacidade de gerar uma cópia idêntica a si mesma e com potencial de diferenciar-se em vários tecidos (20). Elas podem adquirir tanto a morfologia como a funcionalidade das células danificadas ao serem introduzidas, resultando na regeneração do tecido lesionado (45). A reparação tecidual e a indução de células presentes nos tecidos secretam substâncias que estimulam células diferenciadas a realizarem o processo de reparação tecidual (31).

Essas células possuem efeitos de imunomodulatórios e anti-inflamatórios, ou seja, elas têm a capacidade de atuar no sistema imunológico, estimulando a resposta natural ou específica do organismo, nesse caso impulsionando a produzir uma ação de reparação na lesão. As CTM's, agem por meio de ação parácrina (secreção de proteínas/ peptídeos e hormônios) e propriedades que inibem a ativação do linfócito T e células dendríticas, não ocorrendo a questão da autoimunidade, deixando-as agirem diretamente nas afecções (27).

O mecanismo de ação é através da atuação e reparação tecidual, por meio da modulação da resposta imune (onde regula e controla a resposta do organismo à agentes patogênicos), ocorrendo a ativação das células endógenas progenitoras (que possuem a questão de auto renovação e diferenciação) e a secreção de diversos fatores anti-inflamatórios, como citocinas e fatores de crescimento que regulam a questão da comunicação entre as células (6,11,43).

### 2.2.2 Origem, coleta e processamento

A origem dessas células mesenquimais (células-tronco adultas) podem originar de células musculares, tecido adiposo, hepatócitos, osteócito, condrócitos e estroma (47), o que demonstra sua alta plasticidade (47). Sendo a, medula óssea e o tecido adiposo (do abdômen ou da base da cauda geralmente, sempre com auxílio de material cirúrgico), considerados os principais lugares de coleta para CTM's, devido a maior quantidade e facilidade de obtenção dessas células. (4,5,10,32,47). A coleta, é feita por cães doadores saudáveis, e a forma mais comum de coleta é pelo tecido adiposo em cirurgias, como a castração, conforme protocolos previamente descritos (7).

Os tecidos adiposos são lavados em solução salina para remoção de resíduos sanguíneos e celulares, macerado e depois exposto a hialuronidase para promover a digestão enzimática do tecido. Em seguida, essas células são filtradas para isolar as CTM's, e posteriormente são colocadas em frascos de cultura com Meio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) com 20% de soro fetal bovino, o que apoia e suplementa o crescimento das células, por fim, são incubadas a 37,5°C com 5% de CO<sub>2</sub> para serem cultivadas (2). Após 24 horas o meio é descartado e meio de cultura fresco é adicionado, eles são trocados a cada 2-3 dias, sendo criopreservadas até atingirem 80% de confluência (7), ficam em cultura por 7 dias para fazer a expansão de  $1 \times 10^7$ , depois de 48 horas, mantendo sua morfologia fibroblástica (34).

### 2.3 Aplicação das Células-Tronco Mesenquimais

Desde o dia 3 de novembro de 2020, o uso de células-tronco em animais está regulamentado como atividade clínica privativa do médico-veterinário. Por meio da Resolução nº 1.363 do Conselho Federal de Medicina Veterinária (CFMV), a terapia pode ser incluída na prática para além das pesquisas experimentais.- CRMV – SP. No caso de doenças que afetam o Sistema Nervoso Central (SNC), como a cinomose, as CTM's conseguem ultrapassar a barreira hematoencefálica através do mecanismo de diapedese, um processo pelo qual os leucócitos, ou glóbulos brancos, atravessam a parede dos vasos sanguíneos e migram para os tecidos (6,33).

A aplicação pode ser feita diretamente no local lesado, como em fraturas ósseas, articulares e lesões no sistema nervoso central, através da via intratecal (canal raquideano, diretamente no espaço subaracnoide, na medula espinhal). Entretanto, as vias subcutânea e endovenosa podem ser utilizadas devido à capacidade das células de migrar aos sítios de inflamação no corpo do animal, representando uma vantagem em seu uso clínico por permitir uma abordagem não invasiva nos pacientes (1,4).

#### 2.3.1 Ação das células tronco no Sistema Nervoso Central

A ação das CTM's se deve ao seu potencial terapêutico, que consiste na diferenciação em linhagens celulares especializados, sua migração para o sítio de inflamação, convocando as células tronco do local afetado onde se diferenciam e regeneram o tecido acometido, tendo seu efeito parácrino e imunomodulatório. No caso do SNC, foi demonstrado que elas secretam fatores neurotróficos (NTF's) como o NGF (*nerve growth factor* [do inglês]), uma proteína que ajuda os neurônios a crescerem, desenvolverem e a sobreviverem, e BDNF

(*brain-derived neutrophic factor* [do inglês]) uma proteína fundamental para o funcionamento do cérebro. Eles estimulam a neurogênese, a VEGF (Fator de Crescimento Endotelial Vascular) que atua na angiogênese, e TGF- $\beta$  (*transforming growth factor  $\beta$*  [do inglês]), responsável pela reparação tecidual. Eles atravessam a barreira hemato-encefálica e se alojam em locais próximos a lesão (9,36).

O sucesso da terapia depende de fatores, tais como a administração, respeitando as variáveis que implicarão na migração (39), dentre elas o tipo afecção, o local da lesão, a influência da injúria e o estado do paciente (39).

### 2.3.2 Uso das Células Tronco Mesenquimais no Tratamento de sequelas neurológicas da Cinomose Canina

O tratamento de CTM's, perante as sequelas neurológicas causadas pela cinomose foi estudado por diversos autores, obtendo bons resultados com relação a melhoria da qualidade de vida dos pacientes após o término do tratamento. O transplante de CTM consiste em média três aplicações, com intervalos de 21 a 30 dias, contudo, dependendo da resposta imune do animal, podem ser necessárias mais aplicações, com avaliações dos quadros neurológicos dos animais, sendo M0, correspondente ao período prévio ao tratamento, e M1, M2 e M3, correspondentes às aplicações das CTM's, variando entre os estudos (1,4,6).

No estudo de SANTOS (38) utilizou-se o protocolo de três aplicações por via intravenosa com intervalo de 30 dias, feitas em dez cães que apresentavam sequelas neurológicas. Trinta dias após a primeira aplicação, bons resultados foram observados nos animais, como a melhora na sustentação dos membros pélvicos e a diminuição da mioclonia. Desses dez cães, sete apresentaram normalização dos sintomas, enquanto os outros três ainda apresentavam leve mioclonia, com boa atividade motora após a terceira aplicação.

Em outro estudo, realizado por PINHEIRO et al. (34), foram selecionados quatro cães (nomeados c1, c2, c3 e c4) com sequelas neurológicas da cinomose para serem tratados com células tronco mesenquimais. Todos os cães tiveram a doença confirmada por exames laboratoriais e após tratamento para sintomatologia clínica apresentaram PCR negativo para o vírus da cinomose. Porém, ainda permaneceram sequelas neurológicas compatíveis com as causadas pela doença, sendo que os cães c1 e c2 estavam com monoparesia do membro pélvico direito, com diminuição da propriocepção consciente e hipertonia deste membro, além de incoordenação motora, quedas espontâneas e mioclonia intensa de diversos grupos musculares, c2 também apresentava hiperreflexia patelar do membro pélvico direito. C3 estava apenas com deambulação funcional e mioclonia moderada. C4 apresentava tetraparesia, ausência de propriocepção consciente e hipertonia nos quatro membros, além de rigidez cervical e mioclonia intensa. Foram realizadas três aplicações de

CTMs com intervalo de 30 dias e as células foram coletadas dos próprios animais usados no estudo. Após a primeira aplicação, os cães c2 e c3 não manifestaram nenhuma melhora, porém o cão c1 havia recuperado a locomoção do membro pélvico direito, com ausência tanto de incoordenação motora ao caminhar quanto de quedas espontâneas, o cão c4 apresentou ausência de rigidez cervical, sendo capaz de sustentar a cabeça, o que amenizou a dificuldade inicial de alimentação e permitiu que se alimentasse sem auxílio do dono. Após a segunda aplicação, o cão c2 estava com reflexo patelar normal do membro pélvico direito e c4 com tônus muscular normal em todos os membros e propriocepção consciente normal nos membros torácicos, mas mantinha propriocepção diminuída nos membros pélvicos. Um ano após a terceira aplicação de CTMs, todos os cães exibiram diminuição considerável da mioclonia, além que c2 estava com deambulação funcional sem incoordenação e hipertonia do membro pélvico direito e c4 com propriocepção normal dos membros pélvicos passando a ficar em pé e a andar com considerável incoordenação.

Brunel et al. (7), realizou um estudo retrospectivo sobre a terapia com CTMs para sequelas neurológicas da cinomose realizado em diversas clínicas e hospitais veterinários no Brasil. Nesse estudo foram analisados 14 cães que apresentavam sequelas neurológicas como crises epiléticas, mioclonia ou dificuldade de locomoção. O protocolo estabelecido foi de três aplicações de CTMs com intervalo de 21 dias entre as aplicações. Dos 14 animais analisados, três tiveram interrupção do tratamento por escolha de seus tutores, porém um deles teve recuperação completa dos movimentos e diminuição da mioclonia, mesmo só recebendo duas aplicações de CTM. Dos 11 animais que receberam as três aplicações, nove apresentaram recuperação dos movimentos e oito exibiram melhora significativa das mioclonias. Dois animais tinham crises epiléticas antes do tratamento e apresentaram diminuição após as aplicações, porém também faziam uso de fenobarbital, tornando os resultados com o uso de CTMs inconclusivo referente a crises epiléticas. De acordo com as avaliações, nenhum dos animais apresentou qualquer reação adversa devido ao tratamento com MSC.

Outro estudo feito por DANTAS (11), nove cães foram tratados, classificados de acordo com o grau da lesão, sendo grau I (Ataxia e ou tetra/paraparesia leve), grau II (Ataxia e ou tetra/paraparesia moderada) e grau III (tetra ou paraplegia), com protocolo de três aplicações, intervalo de 21 dias entre elas, foi associado à fisioterapia para potencializar o tratamento, com o objetivo de fortalecer os membros, após a aplicação das células tronco. Notou-se que cães mais jovens apresentaram melhora significativa entre a primeira e segunda aplicação, já em pacientes mais velhos foi apresentado resultados desejado após a terceira aplicação de CTM's, tendo que ampliar para uma quarta aplicação, desviando do protocolo de três aplicações sugerido para essa pesquisa. A diferença de velocidade de resposta pode estar relacionada à imunidade mais responsiva em animais mais jovens, e à cronicidade, onde há maior degeneração das estruturas afetadas (6). Duas pacientes constaram serem casos crônicos, elas não obtiveram evolução na locomoção, já com idades

avançadas, e com lesões crônicas e severas. Ao final do tratamento, uma, apesar de não andar sozinha, apresentou recuperação total na propriocepção consciente do membro torácico esquerdo e dos membros pélvicos, conseguindo se equilibrar na cadeira de rodas, enquanto a outra mais velha, não teve evolução e melhoria com as CTM's. No presente estudo constou que os animais começam a responder ao tratamento em momentos diferentes, reforçando que a infecção e a recuperação estão relacionadas à idade, estado imunológico, à cepa do vírus e ao tempo de persistência deste no organismo (33,46). Foi registrado o antes da aplicação (figura 1 e 3) e após a aplicação (Figura 2 e 4).

Figura 1: Cão, 6 anos, SRD em M0. Animal com tetraparesia espástica com ausência de propriocepção consciente, classificado como Grau III.



Figura 2 Fonte: Dantas, 2019

Figura 2: Cão, 6 anos, SRD após 4 meses no fim do tratamento, apresentando recuperação total da tetraparesia espástica.



Fonte: Dantas, 2019.

Figura 3: Cão, 5 anos, SRD em M0. Animal com paraparesia espástica com impotência funcional de membro torácico direito, classificado como Grau III.



Fonte: Dantas, 2019.

Figura 4: Cão, 5 anos, SRD, um mês após o fim do tratamento, apresentando melhora dos membros pélvicos e membro torácico esquerdo, porém impotência funcional de MTD.



Fonte: Dantas, 2019.

### 3. CONCLUSÃO

Em suma, entende-se que o uso das Células Tronco é algo inovador e de grandes promessas na questão de tratamentos alternativos para sequelas da cinomose. As CTM's têm a capacidade de migrar para o local da lesão se diferenciando e regenerando as células danificadas, dando uma chance ao animal de uma qualidade vida melhor.

Sabe-se que a cinomose é uma enfermidade sem tratamento, existindo apenas tratamentos de suportes ou paliativos, sendo assim, a aplicação das CTM's é uma das opções para combater as sequelas deixadas por essa doença, ficando a critério do médico veterinário responsável ofertar ou não esse tratamento alternativo. Contudo, como já citado, o resultado desse tratamento depende de diversos fatores, como o grau das sequelas no paciente ou o nível da degeneração das células afetadas.

Os relatos de caso apresentados confirmam a eficácia desse tratamento, mostrando a melhora significativa no quadro neurológico dos cães, com melhoria na ataxia e paresia dos membros, possibilitando os animais a voltarem a se locomover, além da diminuição das mioclonias, sem reações adversas significativas, demonstrando que o uso de Células Tronco Mesenquimais representa uma forma viável e segura na questão do tratamento de sequelas neurológicas da cinomose, tendo a ciência de que cada caso deve ser analisado de forma única.

## Referências

1. ALMEIDA, Arthur Santana de. **Utilização de células tronco mesenquimais no tratamento de sequelas neurológicas decorrentes da cinomose: revisão de literatura. 2022.** 32 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Medicina Veterinária) — Universidade de Brasília, Brasília, 2022.
2. ALVES, Endrigo Gabellini Leonel; Serakides, Rogéria; Rosado, Isabel Rodrigues; Boeloni, Jankerle Neves; Ocarino, Natalia Melo; Rezende, Cleuza Maria de Faria. **Isolamento e cultivo de células tronco mesenquimais extraídas do tecido adiposo e da medula óssea de cães. 2017.** Scielo Brasil – Ciência Animal Brasileira. <https://doi.org/10.1590/1089-6891v18e-34050>
3. AZEVEDO, Érika Pinto de. **Abordagem ao paciente acometido por cinomose canina. Trabalho de conclusão de graduação.** Porto Alegre, 2013.
4. BALDOTTO, S. B. **Efeitos da terapia com células estromais mesenquimais multipotentes em cães com encefalomielite pelo vírus da cinomose** [online]. 2019. 187 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu, 2019. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/180951>
5. BITTENCOURT, RAC, Pereira, HR, Felisbino, SL, Murador, P., Oliveira, APE, Deffune, E. (2006). **Isolamento de células-tronco mesenquimais da medula óssea.** Acta Ortopédica Brasileira
6. BRITO, H. F. V.; **Utilização de Células Mononucleares de Medula Óssea para o Tratamento de Sequelas Neurológicas de Cinomose Canina.** 2015. 78 f. Dissertação (Doutorado em Ciências Veterinárias). Programa de pós-graduação. Universidade Federal do Paraná - UFPR-, Setor de Ciências Agrárias. Curitiba.
7. BRUNEL, H. dos S. S., Villaroel, C. L., Dallago, B. S. L., Pogue, R., & Malard, P. F. (2022). **Retrospective study of mesenchymal stem cell therapy in dogs with neurological complications resulting from infection by canine distemper virus.** Brazilian Journal of Science, 1(11), 73–81.
8. BRUNO, B; SOUZA, L. C. G. et al. **Células tronco no tratamento de animais com sequelas neurológicas ocasionada pela cinomose.** UNICEPLAC, Gama- DF. 2019.

9. CHOPP, M.; LI, Y. **Treatment of neural injury with marrow stromal cells. The Lancet Neurology**, [online], v. 1, n. 2, p. 92-100, jun. 2002. Elsevier BV. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442202000406>
10. COLOMÉ et al., 2008 - Colomé, M., Gomes, C., Crosignani, N., Paz, AH, Lugo, AA, Guimarães, KM, Foerstrow, LP Tessari, J P., Colomé, LM, Graça, DL, Meurer, L., Passos, EP, Pippi, NL, Contesini, EA, Lima, EOC (2008). **Utilização de células-tronco autólogas de medula óssea na regeneração do nervo tibial de coelhos através de técnica de tubulização com prótese de silicone**. Ciência Rural.
11. DANTAS, Cristiane Nascimento. **Tratamento com células tronco mesenquimais em cães com paresia como sequela neurológica da infecção pelo vírus da cinomose**. 2019. xi, 35 f., il. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Medicina Veterinária) — Universidade de Brasília, Brasília, 2019.
12. DANTAS, Sabrina DE ARAÚJO et al. **AVANÇOS TERAPÊUTICOS NO TRATAMENTO DA CINOMOSE CANINA: REVISÃO DE LITERATURA. TÓPICOS ESPECIAIS EM SAÚDE ANIMAL**, p. 6, 2024
13. Das Chagas, Maíra Maria Meira et al. **Distemper Canine: Literature Review. Brazilian Journal of Animal and Environmental Research**, Curitiba, v.6, n.1, p. 384-397, jan./mar.2023
14. DELPEAUT, S, Sawatsky B, Wong X-X, Frenzke M, Cattaneo R, Von Messling V: **Nectin-4 Interactions Govern Measles Virus Virulence in a New Model of Pathogenesis, Squirrel Monkeys (Simia sciureus)**. J Virol 2017:JVI. 02490–02416.
15. DE VRIES, RD, Ludlow M, de Jong A, Rennick LJ, Verburgh RJ, van Amerongen G, van Riel D, van Run P, Herfst S, Kuiken T, et al. **Delineating morbillivirus entry, dissemination and airborne transmission by studying in vivo competition of multicolor canine distemper viruses in ferrets**. PLoS Pathog. 2017;13:e1006371.
16. FREIRE, Cintia Gonçalves Vasconcelos; MORAES, Maria Eugênia. **Cinomose canina: aspectos relacionados ao diagnóstico, tratamento e vacinação**. PUBVET. V.13, n.2, p.1-8. Fevereiro, 2019.
17. GONÇALVES, D. S. V. et al. **Mesenchymal stem cell infusion for the treatment of neurological sequelae of canine distemper virus: a clinical study**. Genetics and Molecular Research 17 (4): gmr18088. 2018.

18. GREENE, C. E.; APPEL, M. J. Canine Distemper In: GREENE, C. E. (Eds). **Infectious Diseases of the Dog and Cat. Philadelphia: Elsevier**, 2006. p 25-41.
19. GREENE, C. E. & Vandeveld, M. (2015). Cinomose. In C. E. Greene (Ed.), **Doenças infecciosas em cães e gatos**. Rio de Janeiro, Brasil: Guanabara Koogan.
20. HAMZÉ, Abdul Latif; PACHECO, Alessandro Mendes; BÉRGAMO, Mayara; JUNIOR, Osvaldo Pires da Silva; DOTTA, Silvia Cristina Nardy; SACCO, Soraya Regina; FILADELPHO, André Lu. **Células-Tronco na Medicina Veterinária**. Garça – SP. REVISTA CIENTÍFICA ELETRÔNICA DE MEDICINA VETERINÁRIA – Janeiro, 2009.
21. ICTV: **International Committee on Taxonomy of Viruses**. Virus Taxonomy. 2015.
22. LAMAR, A. C. F.; CARVALHO, B. D.; TORRES, M. A. O.; FILHO, N. W. B. C. **Estudo Retrospectivo de cães positivos para cinomose atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Estadual do Maranhão no ano de 2019**. Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento, v. 10, n. 10, pág. e112101018128-e112101018128, 2021.
23. Leonard VH, Sinn PL, Hodge G, Miest T, Devaux P, Oezguen N, Braun W, McCray PB, McChesney MB, Cattaneo R. **Measles virus blind to its epithelial cell receptor remains virulent in rhesus monkeys but cannot cross the airway epithelium and is not shed**. J Clin Invest. 2008;118:2448–58.
24. LEWIS, John C M. **Disease threat: Canine distemper virus – CDV**. Wild Tiger Health Centre Information Sheet. 2020.
25. LEMPP C, Spitzbarth I, Puff C, Cana A, Kegler K, Techangamsuwan S, Baumgartner W, Seehusen F. **New aspects of the pathogenesis of canine distemper leukoencephalitis**. Viruses. 2014;6:2571–601.
26. MAO et al. (2015 - Mao, Z., Zhang, S., Chen, H. (2015). **Terapia com células-tronco para esclerose lateral amiotrófica**. Regeneração Celular, 4(11). <https://doi.org/10.1186/s13619-015-0026-7>.
27. MARTI. L. C; Ribeiro A. A. F; Hamerschlak. N. **O efeito imunomodulatório de células-tronco mesenquimais**. Einstein (São Paulo). 01/abr/2011;9(2 Pt 1):224-8
28. MELO, MAYARA DE SOUSA; RODRIGUES, VITÓRIA MARIA DOS SANTOS. **FISIOTERAPIA APLICADA NO TRATAMENTO DE**

**SEQUELAS NEUROLÓGICAS DE CINMOSE EM CÃES: Revisão de literatura.** JUAZEIRO DO NORTE-CE. 2023.

29. MEIRELLES, L.S. et al. **In search of the in vivo identity of mesenchymal stem cells.** Stem Cells, v.26, p.2287-2299, 2008.
30. MANGIA, S.H.; Paes, A.C. **Neuropatologia da cinomose.** Vet. e Zootec. v.15, n.3, dez, p.416-427, 2008.
31. MONTEIRO, BS, Argolo Neto, NM, Del Carlo, RJ (2010). **Células-tronco mesenquimais.** Ciência Rural.
32. NAKAGE, APM, SANTANA, AE (2006). **Células-tronco hematopoiéticas em cães.** Ciência Rural
33. PAIM L.L; **Atualidades no uso de células-tronco para o tratamento de sequelas neurológicas decorrentes da cinomose canina.** (2022). *Pubvet*, 16(05). <https://ojs.pubvet.com.br/index.php/revista/article/view/32>
34. PINHEIRO, L. L.; LIMA, A. R.; MARTINS, D. M.; OLIVEIRA, E. H. C.; SOUZA, M. P. C.; MIRANDA, C. M. F. C.; BELTRÃO-BRAGA, P. C. B.; RUSSO, F. B.; PIGNATARI, G. C.; FILHO, E. S.; BRANCO, E. **Mesenchymal Stem Cells in Dogs with Demyelinating Leukoencephalitis as an Experimental Model of Multiple Sclerosis.** Heliyon, Elsevier, 2019. DOI: 10.1016/j.heliyon.2019.e01857
35. RENDON-Marín S, da Fontoura Budaszewski R, Canal CW, Ruiz-Saenz J. **Tropism and molecular pathogenesis of canine distemper virus.** *Virology*. 2019;16(1):30. Published 2019 Mar 7. doi:10.1186/s12985-019-1136-6.
36. RIBEIRO, P. C. et al. **Células-tronco mesenquimais e seu potencial terapêutico: uma breve revisão.** Revista Interação Interdisciplinar (ISSN: 2526-9550) [online], 1, n. 2, p. 182-191, 2017. Disponível <https://www.unifimes.edu.br/ojs/index.php/interacao/article/view/192>.
37. ROMAGNOLI, Cecilia & Brandi, Maria. (2014). **Adipose mesenchymal stem cells in the field of bone tissue engineering.** World journal of stem cells. 6. 144-152. 10.4252/wjsc.v6.i2.144.
38. SANTOS, E. J. C. et al. **Células-tronco mesenquimais alogênicas no tratamento das sequelas neurológicas de cinomose canina.** *Medvet - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação* [online]. v. 49, n. 3, p. 32-40, 2019. Disponível em: <http://www.celltrovet.com.br/publicacoes/4%20->

%20C%C3%A9lulastronco%20mesenquimais%20alog%C3%AAnicas%20no%20tratamento%20das%20sequelas%20neurol%C3%B3gicas%20de%20cinomose%20canina.pdf

39. SILVA, Ana Paula da. **Cinomose canina e tratamento de sequelas neurológicas com Células Tronco**, Varginha. Fundação de Ensino e Pesquisa do Sul de Minas, 2021.
40. SILVA, Bianca Caroline Souza. **Neuropatogenia da cinomose: Revisão de literatura**. Botucatu, 2024.
41. SILVA, M. C. **Neuropatologia da Cinomose Canina**. 2009. 118 f. Dissertação (Doutorado). Programa de pós-graduação em Medicina Veterinária, Área de Concentração em Patologia Veterinária. Universidade Federal de Santa Maria. Santa Maria
42. SOUZA, Mary'Anne Rodrigues de. **Clínica médica de pequenos animais**. 1. ed. Salvador, BA: Editora Sanar, 2020.
43. SPEES, J. L.; LEE, R. H.; GREGORY, C. A. **Mechanisms of Mesenchymal Stem/Stromal Cell Function**. *Stem Cell Research and Therapy*, 2016. v. 7. p. 125 / PAIM
44. Tabanez, Paulo. **Boletim Técnico – Cinomose: há algo de novo?**. Empresa Boehringer Ingelheim. 2019.
45. Tanna & Sachan, 2014 - Tanna, T., & Sachan, V. (2014). **Mesenchymal stem cells: potential in treatment of neurodegenerative diseases**. *Current Stem Cell Research & Therapy*, 9(6), 513–521. <https://doi.org/10.2174/1574888x09666140923101110>.
46. Vandavelde & Zurbriggen, 2005 - Vandavelde M., Zurbriggen A. (2005). **Desmielinização na infecção pelo vírus da cinomose canina: uma revisão**. *ActaNeuropatológica*,
47. Viscondi, Érica ., Dias, F. ., Rocha, T. A. ., Pereira, L. ., & Dias, L. G. . (2013). **CÉLULAS-TRONCO EM PEQUENOS ANIMAIS**. *ENCICLOPEDIA BIOSFERA*, 9(16). Recuperado de <https://www.conhecer.org.br/ojs/index.php/biosfera/article/view/3387> 32
48. WILKES, R. P. **Canine Distemper Virus in Endangered Species: Species Jump, Clinical Variations, and Vaccination**. *PathogensMDPI*, 1 jan. 2023.