



UNICEPLAC

CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

RAFAELA PAIVA MACHADO

**CÉLULAS-TRONCO NO TRATAMENTO DE ANIMAIS COM SEQUELAS
NEUROLÓGICAS OCASIONADA PELA CINMOSE**

Gama – DF
2019

RAFAELA PAIVA MACHADO

**CÉLULAS-TRONCO NO TRATAMENTO DE ANIMAIS COM SEQUELAS
NEUROLÓGICAS OCACIONADA PELA CINOMOSE**

Trabalho de Conclusão de Curso para avaliação no
componente curricular TCC II, Centro Universitário do
Planalto Central Aparecido dos Santos, na área de
Medicina Veterinária

Orientador: Prof^ª Dr^ª Tatiana Guerrero Marçola

Gama – DF
2019

RAFAELA PAIVA MACHADO

**CÉLULAS-TRONCO NO TRATAMENTO DE ANIMAIS COM SEQUELAS
NEUROLÓGICAS OCACIONADA PELA CINOMOSE**

Trabalho de Conclusão de Curso para avaliação no componente curricular TCC II, Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos, na área de Medicina Veterinária, aprovado em 11/06/2019.

Banca Examinadora:



Prof. DSc. Tatiana Guerrero Marçola - UNICEPLAC

Orientador



Prof. MSc. Fabiana Sperb Volkweis – UNICEPLAC

Examinador



Prof. MSc. Guilherme Kanciukaitis Tognoli – UNICEPLAC

Examinador

DEDICATÓRIA

A minha família, Rita, José e Joânderson, que são a
minha base.
A Saphira, Simba e Binho, meus companheiros de 4
patas.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me dado forças pra chegar até aqui e nunca ter me deixado desistir.

A minha orientadora, Prof. Dr. Tatiane Guerrero Marçola, pela paciência e imprescindível orientação acadêmica.

Aos meus professores por todo conhecimento passado.

Aos meus pais Rita e José pelo amor incondicional, pela integral dedicação em relação a minha vida, por me apoiarem nesses anos de lutas sem vocês eu não teria chegado até aqui.

Meu irmão Joânderson por todo apoio prestado. Meus familiares tios, tias e minha querida Avó, que mesmo de longe sempre me ajudaram.

A minha tia de coração, Nide que é uma segunda mãe pra mim.

Ao meu namorado Wellington que acompanhou minha luta desde o início, obrigada pela compreensão e por ser presente na minha vida.

Minhas amigas Thereza, Ellen, Ingridi e meu amigo Palma, que fizeram a caminhada ser mais leve, obrigada por esses 5 anos de convivência, levarei a amizade de vocês pra sempre.

Minhas amigas Luana, Anny e Vânia por sempre me acalmarem com palavras sábias em momentos de desespero, em especial a Kellen e Hercliton por prestar apoio nesse momento tão difícil e me ajudar na formatação e revisão do trabalho.

E por último e não menos importante, quero agradecer todos aqueles que direta ou indiretamente me ajudaram a realizar esse sonho!

“Se não puder voar, corra.
Se não puder correr, ande.
Se não puder andar, rasteje, mas continue em frente de
qualquer jeito!”
(Martin Luther King)

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CT	Células-tronco
CTM	Células-tronco mesenquimais
SNC	Sistema Nervoso Central
TC	Terapia Celular

LISTA DE FIGURAS

Figura 1A: Microcavitações teciduais compatíveis com desmielinização.....4 na substância branca do cerebelo de um cão com cinomose.	4
Figura 1B: Inflamação inflamatória perivascular no SNC de um cão.....4 com cinomose	4
Figura 2: Esquema representativo da divisão simétrica e assimétrica6 das células-tronco	6
Figura 3: Esquema de obtenção de CTM a partir de medula óssea.....8 e a capacidade de diferenciação em diversos tecidos	8

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	2
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	3
2.1 Cinomose.....	3
2.2 Células-tronco e terapia celular.....	5
2.3 Células-tronco mesenquimais.....	7
2.4 Terapia celular em cães com cinomose.....	9
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	11
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	12



UNICEPLAC

**Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos
CÉLULAS-TRONCO NO TRATAMENTO DE ANIMAIS COM SEQUELAS
NEUROLÓGICAS OCASIONADA PELA CINOMOSE**

**RAFAELA PAIVA MACHADO¹
TATIANA GUERRERO MARÇOLA²**

¹*Graduando em Medicina Veterinária na UNICEPLAC, Gama- DF*

²*Professor no curso de Medicina Veterinária na UNICEPLAC, Gama- DF*

RESUMO

A cinomose é uma doença infectocontagiosa que afeta comumente cães de todas as idades, entretanto filhotes não vacinados estão mais pré-dispostos a serem acometidos por essa enfermidade. Animais afetados por essa doença tem alto índice de morbidade e mortalidade sendo considerado a fase neurológica a mais grave. A utilização de células-tronco vem sendo cada vez mais utilizada na Medicina Veterinária. Nesse contexto, a terapia celular com células-tronco surgiu como uma alternativa para minimizar os sinais e sequelas proporcionando uma melhor qualidade de vida para o animal que apresenta quadros neurológicas ocasionada pelo vírus da cinomose. A presente revisão bibliográfica objetivou discorrer sobre os efeitos que as células-tronco tem sobre os animais com sequelas neurológicas devido a cinomose. Neste contexto é plausível que as células-tronco mesenquimais são viáveis no tratamento de animais infectados pelo vírus da cinomose com sequelas neurológicas, obtendo resposta satisfatória na fase crônica

Palavras-chave: Células-tronco mesenquimais. Doenças infectocontagiosas. Terapia Celular

1. INTRODUÇÃO

Os cães representam uma espécie que é constantemente acometida por doenças espontâneas, idiopáticas, degenerativas, infecciosas e inflamatórias do sistema nervoso central (SNC) (SPTIZBARTH *et al.*, 2012).

A cinomose é considerada uma doença endêmica de ocorrência mundial. Os primeiros casos foram relatados na Europa por volta do século XIX, a doença é causada por um vírus bastante patogênico e foi considerada fatal em cães no século XX. Desde os primeiros relatos, descritos em literatura em 1809, esta doença continua sendo uma das mais importantes doenças infectocontagiosas do cão, apresentando uma elevada taxa de mortalidade, variando entre 25 a 75% (NELSON e COUTO, 2006).

Essa enfermidade tem como uma das suas características sinais neurológicos, onde muitas vezes a recuperação se torna difícil. Os tratamentos atuais visam minimizar os sinais e as sequelas neurológicas da doença, com a finalidade de proporcionar melhor qualidade de vida (MONTEIRO, 2017).

As células-tronco se caracterizam pela sua alta capacidade de multiplicação e diferenciação e o seu uso vem se tornando importante em diversas áreas de estudo, inclusive na Medicina Veterinária, em que há descrições de avanços em inúmeras técnicas de regeneração dos mais diversos tecidos e órgãos (CAHILL, 2000). Isso vem ocorrendo principalmente através do desenvolvimento de terapias celulares com células-tronco mesenquimais (RIBITSCH *et al.*, 2010), em que verifica-se o desenvolvimento de estudos a respeito de sua utilização, com bons resultados (PEREIRA e QUEIROZ, 2012).

O uso de células-tronco nos últimos anos vem aumentando gradativamente. Esse crescente interesse está relacionado com a capacidade que as células-tronco oferecem na revolução do entendimento dos mecanismos de reparo e regeneração tecidual. Destaca-se ainda, o fato de poderem ser aplicadas em terapias para diversas doenças, principalmente nas que se encontram, até o momento, sem sucesso com terapias convencionais (FRANCIOLLI, 2012).

A dificuldade das terapias convencionais está relacionada com determinadas características que o sistema nervoso apresenta, principalmente quando o intuito é a utilização de células-tronco para substituir células perdidas em uma determinada doença ou lesão neurológica (MENDES-OTERO *et al.*, 2009).

O objetivo dessa revisão é discorrer sobre os estudos realizados com células-tronco em animais que apresentam sequelas neurológicas ocasionada pela cinomose, visando

proporcionar uma forma alternativa para tratar doenças que afetam o sistema nervoso e que até o presente momento, não tem sucesso com terapias convencionais.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Cinomose

A cinomose é uma doença endêmica com distribuição mundial, altamente contagiosa que acomete principalmente os cães (NORRIS *et al.*, 2006; ETTINGER e FELDMAN, 2004). Trata-se de uma doença imunossupressora multissistêmica, sendo a fase neurológica a mais grave devida sua alta morbidade e mortalidade, considerada a segunda principal causa de morte entre os cães dentre as doenças infecciosas, perdendo apenas para a raiva (GEBARA *et al.*, 2004). Tem como agente etiológico um RNA-vírus da Família Paramyxoviridae (GREENE e APPEL, 2006; ORSINI e BONDAN, 2008). Possuem várias cepas virais, onde todas são antigenicamente semelhantes e sorologicamente indistinguíveis (KORNEGAY, 1992; SILVA e ZANINI, 2005), porém, tem virulência e preferência por tecidos variáveis (KORNEGAY, 1992). O vírus acomete cães de todas as idades, raças e sexos, entretanto filhotes não vacinados estão mais pré-dispostos a serem acometidos por essa enfermidade (MARTELLA *et al.*, 2008).

As enfermidades inflamatórias e infecciosas do (SNC) representam um importante grupo de doenças nos cães, pois certos vírus são capazes de desmielinizar os neurônios, levando a danos irreparáveis aos animais que sobrevivem à doença (SCARPELLI, 2008). Sinais clínicos graves e muitas vezes incompatíveis com a vida do animal podem ser determinados por diferentes etiologias, ou seja, o grau de comprometimento do SNC, da estirpe viral, da idade e da imunocompetência do cão (SHELL, 1990; STETTLER e ZUBRIGGEN, 1995).

Os mecanismos que ocasionam a desmielinização ainda são incertos, já que os oligodendrócitos não são as células alvo do vírus da Cinomose. Sabe-se que ocorrem distúrbios circulatórios como edema, congestão e trombose em áreas próximas aos oligodendrócitos levando a apoptose dos mesmos e destruição da mielina (PAN *et al.*, 2013). A desmielinização pode ocorrer na fase inicial da doença, quando ainda não há inflamação, ou na fase mais crônica em que normalmente a inflamação está frequentemente presente (VANDEVELDE e ZURBRIGGEN, 2005).

Desta forma, Orsini *et al.* (2007) observaram em sua pesquisa que todos os animais doentes apresentaram degeneração, tendo uma variação de intensidade e extensão, de acordo

com a avaliação histológica (Figura 1A). Além disso, as áreas de degeneração foram maiores em regiões constituídas por substância branca e regiões circunventriculares do cerebelo e do tronco encefálico. Sendo observado também um acréscimo acentuado de células inflamatórias especialmente nas áreas perivasculares da substância branca (Figura 1B).

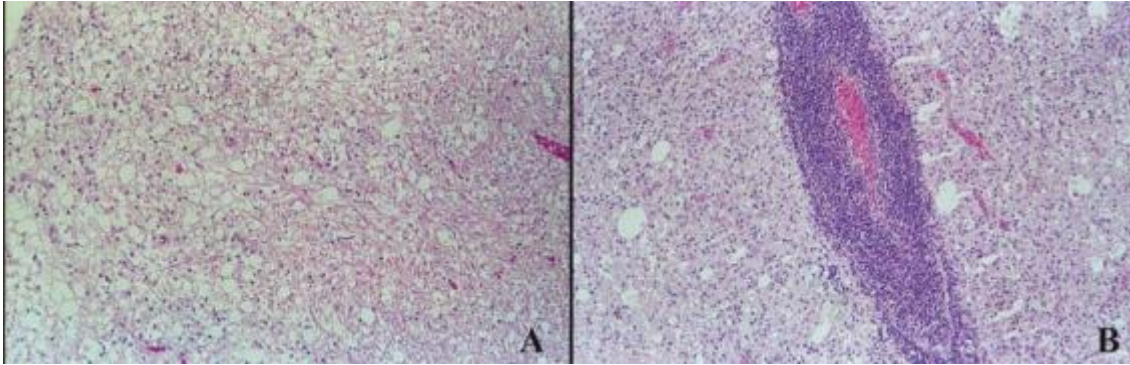


Figura 1A: Microcavitações teciduais compatíveis com desmielinização na substância branca do cerebelo de um cão com cinomose. Figura 1B: Infiltração inflamatória perivascular no SNC de um cão com cinomose.

Fonte: Orsini et al., 2007)

Os sinais clínicos neurológicos mais observados são alterações de comportamento, apatia, ataxia, paraplegia, tetraplegia, paralisias de mandíbula, vesícula urinária e do reto, vocalização similar à do estado de dor, mioclonias, convulsões e coma (AMUDE *et al.*, 2006). Geralmente os cães que sobrevivem a esta fase, apresentam sequelas e podem desenvolver mais tarde a encefalite do cão idoso (CATROXO, 2000).

Um trabalho realizado por Silva *et al.* (2007), com 620 casos de animais com sinais neurológicos, mostrou que a mioclonia foi o sinal neurológico que mais prevaleceu nos cães afetados pelo vírus, com 238 casos apresentando o sinal. Portanto, a cinomose sempre deve ser considerada uma hipótese nos diagnósticos diferenciais frente a um cão com mioclonia.

O diagnóstico geralmente é realizado com base nos sinais clínicos, anamnese, exames laboratoriais, pela visualização de corpúsculo de inclusão de Lenz em esfregaço sanguíneo e em impressões das mucosas nasais, vaginal e principalmente conjuntival, porém, a ausência dos mesmos (falso negativo) não exclui definitivamente a infecção pelo vírus da cinomose (GERABA *et al.*, 2004).

Para o tratamento ainda não há uma droga específica no combate da doença. Porém a ribavirina é uma alternativa de tratamento, pois mostra eficácia contra o vírus. (ELIA *et al.*, 2007). Vitaminas do complexo B são tônicos regeneradores da fisiologia nervosa, podendo também ser utilizadas as vitaminas A, C e E, sendo essenciais e agem como antioxidantes, varredores de radicais livres (que induzem a destruição do tecido nervoso na cinomose).

Antibióticos, e anticonvulsivantes também podem ser usados para melhorar a qualidade de vida do animal (OLIVEIRA e OLIVEIRA, 2010). Nogueira *et al.* (2009) ainda afirmaram que se o SNC for acometido, as drogas terão eficácia reduzida. Desta forma, as terapias convencionais nem sempre apresentam resultados satisfatórios e os animais continuam apresentando sinais irreversíveis e em muitos casos sendo indicada a eutanásia. Atualmente estão surgindo novas perspectivas para o tratamento, como por exemplo, a acupuntura, eletroacupuntura, fisioterapia e a utilização de células-tronco, na tentativa de obter sucesso na recuperação e amenização dessa enfermidade. Essa também é uma alternativa para evitar as sequelas da cinomose e até mesmo o óbito (MONTEIRO, 2017).

Alguns autores tem descrito o uso e o sucesso de diferentes tratamentos, incluindo, como já citada, a terapia com células-tronco (BLACK *et al.*, 2007 e 2008; BRITO *et al.*, 2010). As células-tronco devido a sua capacidade imunomoduladora, capacidade de manutenção de tecidos adultos e por seu potencial no tratamento de diversas enfermidades, vem demonstrando ser uma forma alternativa bastante favorável de terapêutica na clínica veterinária, inclusive na cinomose (MARTINS *et al.*, 2017).

2.2.Células-tronco e terapia celular

A terapia celular (TC) já apresenta descrições de progressos nas diversas técnicas de regeneração de órgãos e tecidos. O tratamento com células-tronco (CT) é uma forma de TC e busca restaurar o funcionamento de tecidos e órgãos através da proteção da integridade celular ou reposição de células danificadas por células saudáveis, regenerando e reparando tecido (MULLER, 2013). Sua alta capacidade de renovação ocorre por meio de divisão celular (mitose), em um momento específico do seu desenvolvimento, esse processo é responsável por assegurar um número adequado de CT em determinado local do organismo (OLIVEIRA, 2008).

Um dos pontos positivos no uso de CT autólogas como terapia celular é a menor probabilidade de rejeição imunológica e a não necessidade de estoque celular em bancos de tecidos, pois são aparentemente inesgotáveis (BRUNO *et al.*, 2001; SOUZA *et al.*, 2005).

As CT são células indiferenciadas, com grande capacidade de auto-renovação e de produção de pelo menos um tipo celular altamente especializado (FAGANELLO *et al.*, 2009). Podendo ser classificadas segundo sua potencialidade em unipotente, oligopotente, totipotente, pluripotentes e multipotentes, ou ainda, quanto a sua natureza, em células embrionárias e adultas (WAGERNS e WEISSMAN, 2004). As CT adultas são divididas em CT hematopoiéticas, mesenquimais, neurais, da pele, do cordão umbilical, entre outras

(GRINFELD e GOMES, 2004). Sendo atualmente as hematopoiéticas e as mesenquimais as mais estudadas, entretanto a segunda vem ganhando maior espaço nos trabalhos científicos (OKAROTO e CAMPOS, 2004).

As CT têm a capacidade de realizar divisão simétrica e assimétrica, dependendo do seu estágio de multiplicação ou especialização, respectivamente. Podem sofrer divisão de três formas: auto-renovação simétrica, onde a célula mãe dá origem a duas novas células-tronco e uma célula semi-diferenciada, auto-renovação assimétrica quando a célula mãe dá origem a uma célula-tronco e uma célula semi-diferenciada ou diferenciação simétrica quando a célula mãe dá origem a duas células semi-diferenciadas (SILVA, 2012).

Uma explicação relevante para a regeneração de tecidos após aplicação das CT é a liberação de citocinas e fatores tróficos no local lesionado (SCHWINDT *et al.*, 2005; OLIVEIRA, 2008). Geralmente a regeneração de tecidos ocorre em situações de lesões tissular, quando CT presentes em diferentes locais do organismo recebem sinais específicos para se dividirem e restituírem as células perdidas (BYDŁOWSKI *et al.*, 2009). Há ainda evidências de que estas células podem ser capazes de liberar outras moléculas em resposta aos estímulos quimiotáticos (fator liberado pelo tecido lesado) recebidos.

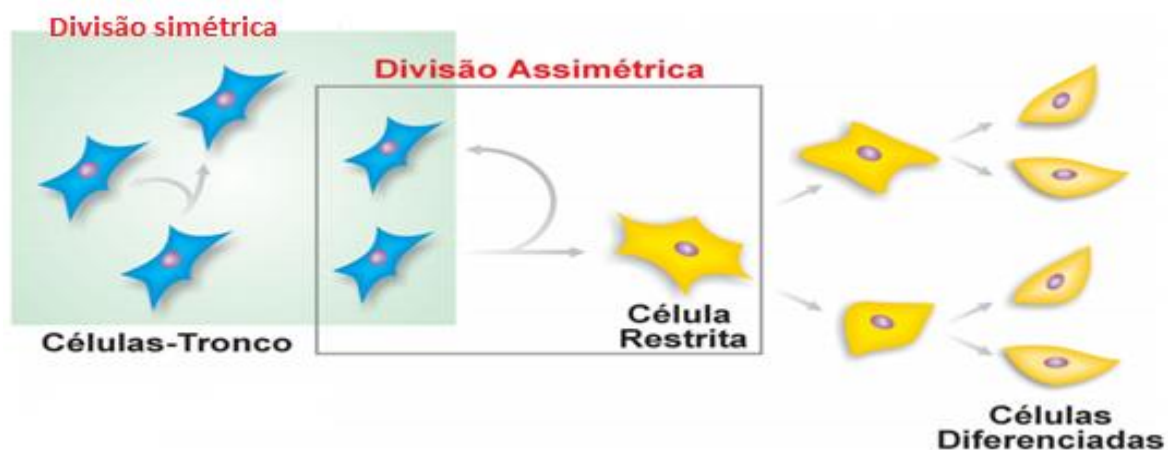


Figura 2: Esquema representativo da divisão simétrica e assimétrica das células-tronco

Fonte: Adaptado Fontes, 2017.

Entre algumas das suposições sobre as funções das CT na lesão se encontram: liberação de moléculas que previnem a apoptose, recrutamento de CT adjacentes do próprio tecido, interferência na inflamação provocada pelo dano tecidual (modulando a resposta do sistema imune) e presença de moléculas ou enzimas que auxiliam no defeito metabólico (SCHWINDT *et al.*, 2005).

Contudo, a recuperação funcional do tecido danificado provavelmente depende da diferenciação de células progenitoras ou CT do próprio tecido do organismo. Apesar de CT transplantadas poderem se diferenciar em células do tecido, elas produzem especialmente fatores de crescimento e muitas quimiocinas que estimulam a reparação tecidual (SHI *et al.*, 2012).

Há relatos que essas células podem se diferenciar em três tipos celulares clássicos do sistema nervoso, como: neurônios, oligodendrócitos e astrócitos; sendo, portanto, eletivas para o uso na terapia celular no tratamento de doenças crônicas, progressivas ou degenerativas relacionadas ao SNC e periférico (PAGANO *et al.*, 2000). Um estudo realizado em camundongos por Jaramillo-Merchan *et al.* (2013) observou que o uso de CT mesenquimais, em um modelo crônico de desmielinização, demonstrou que essas células possuem capacidade de ativar oligodendrócitos e a remielinização dos neurônios, desta forma aumentando a velocidade de condução de estímulos nervosos das fibras, e também, ativou os oligodendrócitos remanescentes a secretar fatores tróficos. Sendo que muitos dos fatores tróficos identificados são produzidos e secretados pelas células estromais mesenquimais derivadas da medula óssea.

2.3 Células-tronco mesenquimais

As Células-tronco mesenquimais (CTM) podem ser conhecidas também como células do estroma medular ou unidades formadoras de colônias fibroblásticas. Trata-se de CT não-hematopoiéticas multipotentes que aderem as placas de cultura e podem se regenerar em tecido ósseo, tendão, cartilagem, tecido adiposo e conjuntivo (BYDLOWSKI *et al.*, 2009). Essa teoria surgiu em meados de 1970, quando Friendsteinel *et al.* (1974) descobriu que essas células aderem a placa de cultura e se assemelham a fibroblastos. Além disso, em condições adequadas de cultivo, as CTM exibem diferenciação em tipos celulares distintos e auto-renovação (NARDI e MERELLES, 2006).

As CTM podem ser extraídas da medula óssea e espinhal, vasos sanguíneos, cordão umbilical, músculos esqueléticos, tecido adiposo, entre outras (FIGURA 3). Porém a medula óssea é o local de eleição para o isolamento, por ser de fácil acesso e possuir grande quantidade celular (OLIVEIRA *et al.*, 2010). Entretanto, já existem pesquisas usando CT isoladas do tecido adiposo e estas têm recebido atenção especial devido à facilidade de coleta, abundância e potencial regenerativo, sendo facilmente obtidas, muitas vezes do próprio paciente, tendo vantagem de não induzirem resposta inflamatória exuberante no hospedeiro

transplantado, permitindo assim, transplantes alogênicos. (REQUICHA *et al.*, 2012; MARX *et al.*, 2014; SHIH *et al.*, 2011).

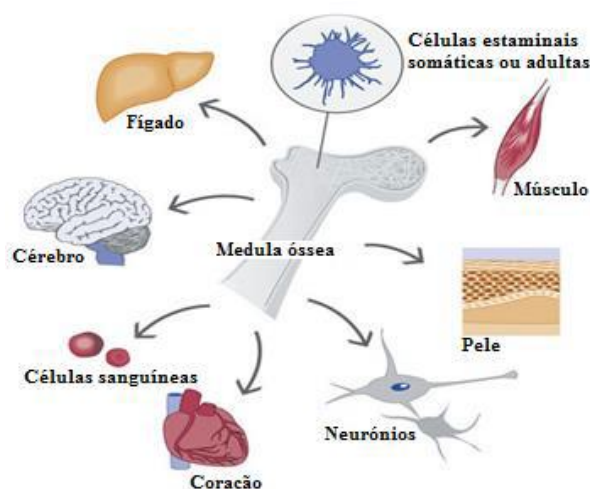


Figura 3: Esquema de obtenção de CTM a partir de medula óssea e a capacidade de diferenciação em diversos tecidos. Fonte: Marques, 2016.

Há evidências de que um dos efeitos benéficos das CTM recrutadas por tecidos lesados ocorre devido um mecanismo parácrino (YALVAC *et al.*, 2009). Em tais mecanismos incluem a produção de quantidades significativas de citocinas e fatores de crescimento com diferentes ações na lesão tecidual, incluindo prevenção de apoptose, citoproteção de células viáveis, efeitos anti-inflamatórios, entre outros (TAKAHASHI *et al.*, 2006). Os fatores secretados produzem uma série de respostas no microambiente medular e no sistema imune local, além de potencializar a angiogênese, e induzir a proliferação e diferenciação de CT teciduais (CAPLAN e DENNIS, 2006).

Uma das características fundamentais que ocorre na CTM é sua capacidade imunomoduladora, o que as tornam foco de atenção terapêutica. No entanto, os mecanismos envolvidos nessa propriedade não estão totalmente elucidados. Diante sua interação com o tecido ao serem transplantadas, as CTM desencadeiam a liberação de citocinas anti-inflamatória e a reparação tecidual (MONTEIRO *et al.*, 2010). A propriedade imunomoduladora apresentadas pelas CTM varia de acordo com a fonte de obtenção das CTM, com o número de passagens em cultura, com a dosagem de administração e condição patológica do paciente (MA *et al.*, 2014).

Paul e Anisimov (2013) evidenciaram que as CTM adultas possuem capacidade de migrar para áreas lesadas, como por exemplo, áreas de hipóxia, apoptóticas ou inflamadas. O

papel fundamental dessas células é, como citado anteriormente, repor aquelas que morrem por apoptose, fenômeno principalmente visível em tecidos como a pele e o sangue. Outra função das CT envolve a recuperação de lesões não fisiológicas, isto é, morte de células por acidentes ou agentes patogênicos (NARDI, 2007).

Essas características fazem com que estas células possam ter um grande potencial em várias aplicações terapêuticas, como participar da regeneração tecidual, corrigir distúrbios hereditários e reduzir a inflamação crônica (VOSWINKEL *et al.*, 2013).

2.4 Terapia celular em cães com cinomose

Alguns pesquisadores que visam desenvolver uma nova abordagem terapêutica têm realizado testes com o uso de CT no tratamento das sequelas neurológicas ocasionada pela cinomose. No entanto, ainda existe pouca literatura relacionada com o uso da terapia celular nas sequelas da cinomose, mesmo sendo uma das principais doenças que atinge o SNC de cães, resultando em lesões degenerativas e/ou inflamatórias (BIRCHARD e SHERDING, 2008).

Marques *et al.* (2016), realizou um estudo com sete cães que apresentavam sequelas neurológicas decorrente da cinomose, estes foram submetidos à TC com CT derivada do tecido adiposo. O tempo médio que esses animais apresentavam sequelas neurológicas variou de 3 meses até 36 meses. Dos sete animais, quatro já tinham realizado terapias complementares antes do tratamento com CT (fisioterapia e/ou acupuntura), apenas um obteve melhora do quadro clínico. Seis animais receberam 3 aplicações com CT em um intervalo de 30 dias cada e um animal recebeu duas aplicações. O que eles observaram foi que três dos sete animais alcançaram uma recuperação total e quatro atingiram apenas uma recuperação parcial, observaram também que em animais que apresentaram mioclonias, ataxia vestibular e ataxia cerebelar, a terapia tinha baixa eficácia.

Baldotto (2019), avaliou a eficácia terapêutica com CTM derivado do tecido adiposo pela via intratecal. Essa via permite transplantar um grande número de células no espaço subaracnoide em cães. Foram avaliados dez animais com encefalomielite causada pelo vírus da cinomose, destes, sete apresentaram uma melhora considerável dos sinais neurológicos em relação a postura, coordenação e crises epiléticas. Essa técnica demonstrou ser eficaz, melhorando os sinais clínicos.

Outro estudo com quatro animais com sequela neurológica da cinomose, foi realizado tratamento com CT derivada do tecido adiposo. Os sintomas apresentados antes da TC eram ataxia, mioclonia, convulsão e paralisia total ou parcial dos membros. Cada animal recebeu 3

aplicações com CT em um intervalo de 21 a 30 dias, sendo monitorados semanalmente durante 3 meses. No final do tratamento houve melhora acentuada nos sinais, inclusive, um animal que possuía um quadro de tetraparesia recuperou todos os movimentos. Outro animal que possuía paralisia dos membros posteriores, também obteve melhora total dos movimentos. Contudo, um terceiro animal que apresentava paralisia dos membros posteriores observou uma melhora parcial (SANTOS *et al.*, 2015).

Um estudo realizado por Monteiro (2017), com aplicação de CTM via epidural, tinha um número de 30 animais com sequelas neurológicas relacionados a cinomose. Os animais deste estudo eram divididos de acordo com o grau da lesão (Grau I a grau V), cujo sinais clínicos foram paresia, ataxia, sinais vestibulares e cerebelares, mioclonia e sinais de convulsão. Os resultados demonstraram que a TC permitiu reduzir o grau da lesão em 43,3% dos animais tratados, porém, dos animais que permaneceram com paralisia e/ou tetraparalisia, estavam dentro do grupo classificado com o Grau V (sem dor profunda e não conseguindo levantar-se).

No estudo realizado por Brito *et al.* (2010) em onze cães com sequelas neurológicas, sete apresentavam manifestações clínicas recentes, dentre estes dois manifestavam paraplegia e incoordenação de membros pélvicos, com diminuição ou ausência de resposta proprioceptiva. Quatro animais apresentavam sinais clínicos crônicos, entre 3 meses até 4 anos, destes, dois animais apresentavam paraplegia e incoordenação motora em membros pélvicos e um animal com déficit de coordenação, ablesia e andar em círculos e apenas um animal apresentava mioclonia. Dos sete animais com sequelas agudas ou recentes, cinco animais tiveram remissão completa dos sinais clínicos e dois animais melhora parcial e momentânea. Dos animais com sinais crônicos, três animais apresentaram melhora visível na primeira semana após o transplante, porém, dois destes animais apresentaram novamente os mesmos sinais clínicos vistos antes do transplante. O animal que apresentava ablesia não recuperou a visão, porém teve uma melhora dos outros sinais.

Brito *et al.* (2010) e Brito (2015) observaram que o tratamento com injeção de células mononucleares de medula óssea alogênicas durante a fase virêmica da doença é ineficaz. Contudo, a mesma terapêutica com células mononucleares de medula óssea alogênicas demonstrou ser uma opção segura e promissora para o tratamento das sequelas neurológicas de cinomose em cães, trazendo alívio sintomático e melhora na qualidade de vida. Pinheiro *et al.* (2016) realizou um estudo com aplicação de CTM derivados do epitélio fetal de cães durante a fase aguda da cinomose. Como resultado verificou melhora não significativa associada aos sinais clínicos agudos e neurológicos devido à severidade da doença.

Vários estudos afirmam a eficácia do tratamento com CT, que permite enfatizar a importância da terapia, sem excluir a necessidade de mais pesquisas na área (JUNG *et al.*, 2009; SERIGANO *et al.*, 2010 e RYU *et al.*, 2012). Sendo o desafio no sucesso da técnica as suas variáveis, uma vez que o tipo de célula, a fase da doença e a via de aplicação podem influenciar na resposta da terapia (BALDOTTO, 2019).

Sherding (2008) pontua que o uso de CT em animais com cinomose até o presente momento, demonstrou ser a melhor, mais segura e promissora opção para o tratamento das sequelas neurológicas da doença, pois possibilita a remissão completa dos sinais clínicos ou melhora parcial e momentânea.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos sobre células-tronco vêm surgindo cada vez mais na Medicina Veterinária e os resultados vem se demonstrando satisfatórios, porém, o sucesso da terapia depende de diversos fatores, como descritos anteriormente, desta forma faz-se necessário mais estudos na área, com maior número de animais e mais tempo de acompanhamento, verificando alterações teciduais e também mensurando as concentrações de fatores tróficos e imunomoduladores.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMUDE, A. M.; ALFIERI, A. A.; ALFIERI, A. F. Clinicopathological findings in dogs with distemper encephalomyelitis presented without characteristic signs of the disease. **Research in veterinary science**, v. 82, n. 3, p. 416-422, 2007.
- BALDOTTO, S. B. **Efeitos da terapia com células estromais mesenquimais multipotentes em cães com encefalomielite pelo vírus da cinomose** 2019. Tese (Pós-graduação em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e zootecnia (FMVZ) – Botucatu, Botucatu, 2019.
- BIRCHARD, S. J.; SHERDING, R. G. Manual Saunders: clínica de pequenos animais (Vol. 3). **São Paulo**, 2008.
- BLACK, L.L.; GAYNOR, J.; GAHRING, D. *et al.* Effect of adipose-derived mesenchymal stem and regenerative cells on lameness in dogs with chronic osteoarthritis of the coxofemoral joints: a randomized, double-blinded, multicenter, controlled trial. **Vet. Ther.**, v. 8, p.272-284, 2007.
- BLACK, L.L.; GAYNOR, J.; ADAMS, C. *et al.* Effect of intraarticular injection of autologous adipose-derived mesenchymal stem and regenerative cells on clinical signs of chronic osteoarthritis of the elbow joint in dogs. **Vet. Ther.**, v. 9, p.192- 200, 2008.
- BRITO, H. F. V. M. **Utilização de células mononucleares de Medula óssea para o tratamento de sequelas neurológicas de cinomose canina**. 2015. Tese (Pós graduação em Ciências Veterinárias) – Universidade Federal do Paraná, Paraná 2015.
- BRITO, H. F. H.; CORAT, M. A. F.; SANTOS, M. R. *et al.* Tratamento de sequelas neurológicas em cães, causadas por infecção pelo vírus da cinomose, através do transplante alogênico de células mononucleares de medula óssea. **Revista Científica de Medicina Veterinária**. n.8, v.24, p.26-29. 2010.
- BRUNO, B.; GOERNER, M. A.; NASH, R. A. *et al.* Purified canine CD34+Lin-marrow cells transduced with retroviral vectors give rise to long-term multi-lineage hematopoiesis. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 7, n. 10, p. 543-51, 2001.
- BYDŁOWSKI, S. P.; DEBES, A. A.; MASELLI, L. M. F. *et al.* Características Biológicas das Células-Tronco mesenquimais.. **Rev Bras Hematol Hemoter**, V. 31, n. supl 1, p. 25-35, 2009.
- CAHILL, L. S. Social ethics of embryo and stem cell research. **Women's Health Issues**, v. 10, n. 3, p. 131-135, 2000.
- CAPLAN, A. I.; DENNIS, J. E. Mesenchymal stem cells as trophic mediators. **Journal of cellular biochemistry**, v. 98, n. 5, p. 1076-1084, 2006.
- CATROXO, M. H. B. Cinomose canina, **Biológico**, v.65, n. 1-2, p.1-2, 2000.

CARVALHO, A C C. Células-tronco: a medicina do future. **Ciênc. Hoje**, v. 29, n. 172, p. 26-31, 2001.

ELIA, G; BELLOLIC; CIRONE. In vitro efficacy of ribavirin against canine distemper virus. *Antiviral research*, v. 77, n. 2, p. 108-113, 2008.

ETTINGER, S. e FELDMAN, E. **Tratado de Medicina Interna Veterinária: doenças do cão e do gato**. 5, ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2156p. 2004.

FAGANELLO, S. B.; PEDRON, L.; FILHO, R. *et al.* **Cultivo de células – tronco mesenquimais de medula óssea, tecido adiposo e polpa dentária de lagomorfos**. In: Livro de Resumos do XXI salão de Iniciação Científica. Porto Alegre, UFRGS, 2009. Disponível em: <http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/44497>. Acesso em: 1 abril 2018.

FRANCIOLLI, A. L. R.. **Medicina veterinária regenerativa: multipotencialidade das células da membrana amniótica e do saco vitelino no modelo equino (Equus caballus, Linnaeus 1758)**. 2012. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

FRIEDENSTEIN, A. J; DERIGLASOVA, U.F; KULAGINA, N.N., *et al.* Precursors for fibroblasts in different populations of hematopoietic cells as detected by the in vitro colony assay method. **Experimental hematology**, v. 2, n. 2, p. 83-92, 1974.

GEBARA, C.M.S.; WOSIACKIL, S.R.; NEGRÃO, F.J *et al.* Lesões histológicas no sistema nervoso central de cães comencefalite e diagnóstico molecular da infecção pelo vírus da cinomose canina. **Arq.Bras. Med. Vet. Zootec.**, v.56, n.2, p.168-174, 2004.

GRINFELD, S; GOMES, R. Células-tronco: um breve estudo. **International Journal of Dentistry**, v. 3, n.1, p. 324-329, 2004.

GREENE, C.E.; APPEL, M.J. Canine distemper. In: Greene C.E. (Eds). **Infectious disease of the dog and cat**. 3 ed., Philadelphia: Elsevier, p. 25-41, 2006.

JUNG, Dong-In *et al.* A comparison of autologous and allogenic bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation in canine spinal cord injury. **Journal of the neurological sciences**, v. 285, n. 1-2, p. 67-77, 2009.

JARAMILLO-MERCHAN, J. *et al.* Mesenchymal stromal-cell transplants induce oligodendrocyte progenitor migration and remyelination in a chronic demyelination model. **Cell death & disease**, v. 4, n. 8, p. e779, 2013.

KORNEGAY, J. N. Doenças causadoras de comprometimento neurológico multifocal. In: HOSKINS, J. D. **Pediatria veterinária: cães e gatos até 6 meses de idade**. Manole, p. 138-139, 1992.

MA, S. *et al.* Immunology of mesenchymal stem cells. *Cell death and differentiation*, v. 21, n.2, p. 216, 2014.

MARTELLA, V.; ELIA, G.; BUONAVOGLIA, C. CanineDistemperVirus. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**, v.38, p.787-797, 2008.

MARTINS, M. O. M.; MARTINS, A. W.; MORETTO, G. Tratamento com células-tronco e Fisioterapia em cão com tetraparesia flácida por sequela de cinomose – Relato de caso. **Anais**. In: CBA, 38º, 2017,. Recife/PE. Anais. Recife. PE, 2017 p.95.

MARQUES, A. R. P. A. *et al.* **Terapia com células estaminais derivadas do tecido adiposo em cães com sequelas neurológicas da esgana**. 2016. Dissertação de Mestrado.

MARX, Camila *et al.* Acupoint of autologous stromal vascular fraction and allogeneic adipose-derived stem cells to treat hip dysplasia in dogs. **Stem cells international**, v. 2014, 2014.

MENDES-OTERO, Rosalia *et al.* Terapia celular no acidente vascular cerebral. **RevBrasHematolHemoter**, v. 31, p.99-103, 2009).

MONTEIRO, B. A. Efeitos da terapia com células-tronco mesenquimais em afecções do sistema nervoso de cães. 2017.

MULLER, V. S. **Células-Tronco na Regeneração Muscular e Nervosa**. 2013. Monografia apresentada na Universidade Federal do Rio Grande Do Sul (UFRGS), Porto Alegre - RS, 2013.

NARDI, N. B. Células-tronco: fatos, ficção e futuro. **Genética na escola**, v. 2, n. 2, p. 25-29, 2007.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. Medicina Interna de Pequenos Animais, 3ª edição. 2006.
NOGUEIRA, D.J; MELO T. C; TONET, A. B, et al. **Aspectos clínicos e tratamentos da cinomose canina no Hospital Veterinário das FIO**, 2009. Disponível em: <http://fio.edu.br/cic/anais/2009_viii_cic/Artigos/09/09.04.pdf> Acesso em: 05 mai. 2018.

NORRIS, J.M.; KROCKENBERGER, M.B.; BAIRD, A.A. *et al.* Canine distemper: re-emergence of an old enemy. **Aust. Vet J.**, v.84, p. 362-363, 2006.

OLIVEIRA, L. H.; OLIVEIRA, F. **Guia de Saúde do Pet**. São Paulo: Editora Abril, 2010.

OLIVEIRA, G. K. *et al.* Células tronco mononucleares autólogas na cicatrização de defeitos tibiais agudos experimentais de cão. 2008.

ORSINI, H.; BONDAN, E. F. Patogenia das lesões no sistema nervoso central (SNC) na cinomose canina. **Clínica Veterinária**, São Paulo, n. 74, p. 28-34, 2008.

ORSINI, H. *et al.* Marcação imunoistoquímica da expressão astrocitária de proteína glial fibrilar ácida e de vimentina no sistema nervoso central de cães com cinomose. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 65, n. 4-A, p. 1070-1077, 2007.

OKAMOTO, O.K.; CAMPOS, A. H. Perspectivas em terapia celular: células-tronco. **Einstein**, v. 2, n. 4, p. 355-358, 2004.

PAGANO S.F., IMPAGNATIELLO F., GIRELLI M., COVA L *et al.* Isolation and characterization of neural stem cells from the adult human olfactory bulb. **Stem cells**, USA, v.18, n.4, p.295-300, 2000.

PAN, Yao-Qian *et al.* Pathogenesis of demyelinating encephalopathy in dogs with spontaneous acute canine distemper. *Journal of Integrative*, v. 12, n. 2, p. 334-343, 2013.

PEREIRA, L.C.; QUEIROZ, P.R. Terapia celular em tratamento de doenças do sistema nervoso. **Ciências da Saúde**, Brasília, v. 11, n. 1, p. 29-41, 2013.

PINHEIRO, A. O. *et al.* Controversial results of therapy with mesenchymal stem cells in the acute phase of canine distemper disease. **Genet Mol Res**, V. 15, N. 15, 2016.

REQUICHA, J. F. *et al.* Canine adipose stem cells: the influence of the anatomy and passaging on the stemness and osteogenic differentiation potential. **Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine**, v. 6, n. s2, p. 31-31, 2012.

RIBITSCH, I. *et al.* Basic science and clinical application of stem cells in veterinary medicine. In: **Bioreactor Systems for Tissue Engineering II**. Springer, Berlin, Heidelberg, 2010. p. 219-263.

RYU, Hak-Hyun *et al.* Comparison of mesenchymal stem cells derived from fat, bone marrow, Wharton's jelly, and umbilical cord blood for treating spinal cord injuries in dogs. **Journal of Veterinary Medical Science**, p. 12-0065, 2012.

SANTOS, A. L. *et al.* TRATAMENTO COM CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS DE CÃES APRESENTANDO SEQUELA NEUROLÓGICA DECORRENTE DA CINOMOSE-RELATO DE CASO. 2015

SANTOS, B. M. Cinomose canina–revisão de literatura. **Coordenação de pós-graduação curso de pós-graduação "Lato sensu" em clínica médica e cirúrgica de pequenos animais**. Goiânia, 2006.

SCARPELLI E. M. Encephalomyelitis in Canine Distemper: Prospective Study of Clinical, Histological and RT-PCR findings. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) Unicamp, SP, 2008.

SCHWININDT, T. T.; BARNABÉ, G. F.; MELLO, L. E. A. M. Proliferar ou diferenciar? Perspectivas de destino das células-tronco. **Jornal Brasileiro de Neurocirurgia**, v. 16, n. 1, p. 13-19, 2005.

SERIGANO, K. *et al.* Effect of cell number on mesenchymal stem cell transplantation in canine disc degeneration model. **Journal of orthopaedic research**, v. 28, n. 10, p. 1267-1275, 2010.

SHI, Y. *et al.* How mesenchymal stem cells interact with tissue immune responses. **Trends in immunology**, v. 33, n. 3, p. 136-143, 2012.

SHIH, D. T; Chen, J. C; Chen W, *et al.* Expansion of adipose tissue mesenchymal stromal progenitors in serum-free medium supplemented with virally inactivated allogeneic human platelet lysate. **Transfusion**, v. 51, n. 4, p. 770-778, 2011.

SPITZBARTH, W.; BAUMGARTNER, A.; BEINEKE. The role of pro- and antiinflammatory cytokines in the pathogenesis of spontaneous canine CNS diseases. *Veterinary Immunology and immunopathology*, 2012.

SILVA M. C., FIGHERA R.A., BRUM J.A *et al.* Aspectos clinicopatológicos de 620 casos neurológicos cinomose em cães. **Pesq. Vet. Bras.**, v. 27, n. 5, p. 215-220, 2007.

SILVA, G. M. F. **Células-tronco e Surgimento de Tumores: um estudo comparativo entre o modelo determinístico e o modelo aleatório.** Mestrado em modelagem Matemática e Computacional. CEFET de MG, Belo Horizonte, 2012.

SILVA, S. C., ZANINI, M. S. Cinomose. Disponível em: <<http://www.cca.ufes.br/cakc/virais/Cinomose.htm>>. Acesso em 12 mai. 2018.

SOUZA, L. C. G.; CARVALHO, K. A. T.; REBELATTO, C. *et al.* A comparação entre o transplante de células-tronco mononucleares e mesenquimais no infarto do miocárdio. **Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery**, v. 20, n. 3, p. 270-8, 2005.

GUARITA-SOUZA, L. C. *et al.* A comparação entre o transplante de células tronco mononucleares e mesenquimais no infarto do miocárdio. **RevBrasCirCardiovasc**, v. 20, n. 3, p. 270-8, 2005.

STETTLER, M.; ZUBRIGGEN, A. Nucleotide and deduced aminoacis sequences of the nucleocapsid protein of the virulent A75/17- CDV strain of canine distemper virus. **Vet. Microbiol.**, v. 44, p. 211-217, 1995.

VANDEVELDE, M; ZURBRIGGEN, A. Demyelination in canine distemper virus infection: a review. *Acta neuropathologica*, v. 109, n. 1, p. 56-68, 2005.

WAGERS AJ, WEISSMAN I. L:Plasticity of adult stem cells. **Cell**, v. 116, p. 639-48, 2004.

YALVAC, M. E. *et al.* Potential role of dental stem cells in the cellular therapy of cerebral ischemia. **Current Pharmaceutical Design**, v. 15, n. 33, p. 3908-3916, 2009.