

USO DE CÉLULAS-TRONCO NO TRATAMENTO DE SEQUELAS NEUROLÓGICAS DE CINOMOSE: RELATO DE CASO

Natalie Figueiredo Iglesias Mesquita¹

Jordana Esteves Souza²

Elisa Lopes e Lages³

RESUMO

A cinomose é uma doença infectocontagiosa que acomete cães que possui grande importância em medicina veterinária, pois apresenta uma elevada taxa de mortalidade. Animais infectados podem apresentar sintomatologia respiratória, gastrointestinal, tegumentar e neurológica. Sequelas neurológicas como mioclonias, paralisias de membros, ausência de propriocepção e convulsões são características dessa enfermidade. De modo geral, lesões de caráter neurológico são consideradas irreversíveis e com isso surge o anseio pela busca de novas terapias a fim de reverter o quadro e melhorar a qualidade de vida dos pacientes portadores. A terapia com células-tronco tem o potencial de regeneração do tecido nervoso promovendo a recuperação do paciente e melhorando sua qualidade de vida. O presente estudo avaliou um relato de caso de terapia celular em um cão com sequelas neurológicas causadas pelo vírus da cinomose. O paciente apresentou discreta recuperação, que foi correlacionada com o possível estado virêmico em que se encontrava. A partir desse relato foi possível concluir que o uso de células tronco mostra-se promissor no tratamento das sequelas neurológicas causadas pela cinomose e coloca-se como boa alternativa de terapia complementar, mas necessita de atenção por estar condicionado a algumas variantes como a idade do paciente, quadro imunológico e o protocolo seguido.

Palavras-chave: Cinomose. Células-tronco. Terapia celular.

ABSTRACT

Canine Distemper virus is an infectious disease that affects dogs and is of great importance in veterinary medicine as it has a high mortality rate. Infected animals may present respiratory, gastrointestinal, integumentary and neurological symptoms. Neurological sequelae such as myoclonus, limb paralysis, lack of proprioception and seizures are characteristic of this disease. In general, neurological injuries are

¹ Acadêmica do Curso de Medicina Veterinária. Centro Universitário Doctum de Teófilo Otoni. E-mail: natalie.iglesias@hotmail.com

² Acadêmica do Curso de Medicina Veterinária. Centro Universitário Doctum de Teófilo Otoni. E-mail: vet.jordanaesteves@gmail.com

³ Professora Orientadora. Centro Universitário Doctum de Teófilo Otoni. E-mail: elisalages@gmail.com

considered irreversible and with that, comes the desire to search for new therapies in order to reverse the condition and improve the quality of life of patients. Stem cell therapy has the potential to regenerate nervous tissue, promoting patient recovery and improving their quality of life. The present study evaluated a case report of cell therapy in a dog with neurological sequelae caused by the distemper virus. The patient had a slight recovery, which was correlated with the possible viremic state in which he was found. From this report, it was possible to conclude that the use of stem cells is promising in the treatment of neurological sequelae caused by distemper and is a good alternative for complementary therapy, however, it needs attention because it is conditioned to some variants such as the patient's age, immune status and the protocol followed.

Keywords: Distemper. Stem cells. Cell Therapy.

1 INTRODUÇÃO

A cinomose é uma doença causada por um RNA-vírus de alta transmissibilidade que acomete, principalmente, o sistema nervoso central de cães, podendo levar ao óbito. Sua patologia clínica tem sinais inespecíficos e pode acometer vários sistemas como o gastrointestinal, respiratório e neurológico. Pode acometer tanto animais jovens, quanto adultos e idosos, sendo mais importante nos primeiros meses de vida do animal, no qual não tem protocolo de vacinação completo (MANGIA; PAES, 2008).

Sua transmissão é feita por meio das secreções expelidas pelos animais infectados, por contato direto. O vírus pode ser encontrado em diversas excreções e secreções corporais, como: saliva, líquidos placentários, urina, secreções respiratórias e outras. (MARTINS; LOPES; FRANÇA, 2009). É uma doença de grande importância na saúde animal por ter elevada taxa de mortalidade, entre 25-75% dependendo da idade do animal (MACHADO, 2019).

O principal prejuízo causado por esta afecção é a ocorrência de lesões parenquimatosas cerebrais e desmielinização de neurônios. Como consequência os animais tendem a apresentar mioclonias, paralisias de membros, ausência de propriocepção, convulsões, entre outros (PAIM; COSTA; CONSUL, 2022). Uma vez que essas lesões são consideradas irreversíveis, faz-se necessário a busca por tratamentos que revertam esses sintomas ou deem uma melhor qualidade de vida para os animais acometidos.

As células-tronco, são tipos celulares capazes de se diferenciar em todos os tipos de células do organismo de acordo com sua classificação (GRINFELD; GOMES, 2004). Já são usadas em diversas terapias na medicina humana e animal e por isso, é considerada uma alternativa para tentar regenerar o tecido nervoso lesado pelo vírus, visto que as terapias convencionais não conseguem suprir essa necessidade devido à grande complexidade do sistema nervoso central (MACHADO, 2019).

O objetivo desse estudo foi relatar a reabilitação de um cão com sequelas neurológicas em consequência da infecção pelo vírus da cinomose submetido a terapia com células-tronco atendido na clínica veterinária Cafuné em Governador Valadares.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Células-tronco

Células-tronco são células primitivas e indiferenciadas, ou seja, não tem distinção do seu aspecto morfológico. Estão presentes nos estágios de desenvolvimento embrionário dos animais e são também encontradas em tecidos adultos. Elas têm grande habilidade de auto-renovação, ou seja, produzem células filhas idênticas e ainda podem se diferenciar em células de qualquer tecido do organismo. (GRINFELD; GOMES, 2004; BYDLOWSKI et al., 2009). Além disso, essas células tem pouca probabilidade de gerar rejeição imunológica no organismo de um indivíduo, se tornando uma ótima alternativa para diversos tratamentos (MACHADO, 2019).

A divisão dessas células ocorre por mitoses e pode ser de forma simétrica ou assimétrica. Na primeira, uma célula mãe origina células filhas iguais a ela e na segunda, a célula mãe origina uma célula idêntica a ela e outra especializada. (MARQUES, 2016).

A diferenciação das células tronco está normalmente relacionada ao seu tecido embrionário pertencente, podendo ser do ectoderma, mesoderma e endoderma. Segundo alguns autores elas ainda podem ser classificadas em

totipotentes (que podem dar origem a todas as células do organismo), pluripotentes (podem se tornar uma grande parte de células que compõe os mais variados tecidos) e multipotentes (que formam um número reduzido de células, restrito à sua camada germinativa). (GRINFELD; GOMES, 2004).

Essas células também podem ser classificadas quanto a sua origem, podendo ser embrionárias, que são encontradas no embrião em fase de blastocisto ou adultas, que são encontradas no indivíduo após sua formação e estão relacionadas com a renovação de células. No caso dessas células embrionárias, apesar de seu grande poder de diferenciação (totipotentes), elas são difíceis de isolar e usar em terapêuticas pelo fato de serem encontradas em estágios de vida muito jovens. Já as células tronco adultas são encontradas em seu respectivo tecido, como por exemplo hematopoiéticas, neurais, do tecido muscular, epiteliais, do tecido adiposo, entre outras. (SOUZA et al., 2003; BYDLOWSKI et al., 2009). Essas células, apesar de se encontrarem em seus tecidos principais de proliferação também podem se diferenciar em outras células não relacionadas ao local de sua origem. Estudos demonstram que células-tronco hematopoiéticas poderiam se diferenciar em células musculares, por exemplo. (PEREIRA, 2008). Assim, há maior facilidade de uso de células-tronco adultas no dia a dia da medicina e as principais células desse grupo são as células-tronco mesenquimais.

Para ser considerada uma célula-tronco, de acordo com a Sociedade Internacional de Terapia Celular, essas unidades devem atingir alguns critérios como: ter expressão negativa de marcadores de superfície de célula CD45, CD14, CD34 ou CD11b, CD79- α ou CD19 e expressão positiva de CD73, CD90 e CD105. Além de outros requisitos que devem ser observados e ainda a variação de acordo com cada espécie animal (BALDOTTO, 2019).

2.1.1 Células-tronco mesenquimais

Células-tronco mesenquimais (CTM) são células adultas que estão presentes na medula óssea, tecido adiposo, periósteo, tecidos musculares e parenquimatosos e são capazes de se diferenciar em vários tipos de células que advém do mesoderma e de fora dele, como no caso de células neurais. As principais

diferenciações dessas células são osteogênicas, neurogênicas, condrogênicas, adipogênicas e cardiogênicas (BYDLOWSKI et al., 2009).

São células com população pequena e morfologicamente se assemelham ao fibroblasto. Uma grande vantagem com relação a essas células é sua facilidade de isolamento (por aderência ao plástico) e propagação em cultura, além de não serem imunogênicas, facilitando seu uso em transplantes (BYDLOWSKI et al., 2009). Outro ponto importante é que essas células não são retiradas de embriões (como ocorre com as células-tronco embrionárias), mas sim de um organismo adulto, facilitando questões éticas e legislativas para os pesquisadores e evitando gastos com criopreservação para manter células de cordão umbilical ou de outras partes do organismo. Isso também é válido para células-tronco retiradas da medula óssea, que além de sua extração ser incômoda aos pacientes, tem capacidade de gerar vários tipos de células diferentes, então há dificuldade de cultivar e selecionar as células tronco isoladamente. (MARQUES, 2016).

As CTM que conseguem se proliferar *in vivo* e *in vitro*, tem formato fusiforme e morfologia fibroblastóide, apresentam grande plasticidade, ou seja, diferenciam-se em muitos outros tipos celulares. Autores afirmam que essa diferenciação para células de folhetos embrionários diferentes ocorre por duas formas, a transdiferenciação, que pode ser direta ou indireta e a fusão. Além disso, essas células possuem capacidade de secretar quimiocinas, fatores de crescimento e receptores para citocinas, induzindo diferenciação de células residentes e a angiogênese, além de modular as imunorreações da inflamação. Os fatores inclusos nessa modulação são interleucinas -1β , fator de necrose tumoral- α e interferon- γ . (MONTEIRO; NETO; CARLO, 2009; BALDOTTO, 2019). Apesar disso, essas células tendem a ter um tempo de indiferenciação curto, dificultando sua utilização em pesquisas e/ou tratamentos mais longos. (WODEWOTZKY, 2008).

As CTM têm a capacidade de migrar para áreas com lesão, isso ocorre por causa da liberação de citocinas no local de lesão que orientam a migração dessas células. Com isso, elas tendem a repor as células mortas, fazer revascularização tecidual, e promover a renovação dos tecidos por meio de modulação, ativação de células e secreção de fatores anti-inflamatórios. Com isso, esse tipo celular promete trazer grandes avanços para reverter alterações do organismo causado por doenças,

principalmente degenerativas. (BALDOTTO, 2019).

2.1.2 Células-tronco Mesenquimais derivadas do tecido adiposo

As células-tronco mesenquimais derivadas do tecido adiposo, isoladas pela primeira vez em 2001, são equivalentes a células-tronco da medula óssea e completamente capazes de fazer diferenciação em tecidos do organismo, sendo então considerado um bom substituto para essas células (MARQUES, 2016).

Outro fator que torna as células-tronco do tecido adiposo tão estimadas é sua abundância no organismo da maioria dos animais. No caso de cães, essas células tem alto poder diferenciativo e não induzem resposta inflamatória ao seu transplante, ainda, pode ser obtido de maneira fácil pela área inguinal, de parede torácica e abdominal por meio de cirurgia, sem grandes riscos à saúde do animal. (MARQUES, 2016).

Além disso, é possível ser utilizado material adiposo adquiridos por meio de ovário-histerectomia e orquiectomia eletivas, o que torna sua obtenção ainda mais interessante por não precisar expor o animal a um procedimento cirúrgico e anestésico apenas para o propósito da retirada deste tecido. (BALDOTTO, 2019).

SEMON et al. (2014) explica que são encontradas de 100 a 500 vezes mais células-tronco em tecido adiposo do que na medula óssea (MO) dos mamíferos em geral, já que nesta apresentam apenas 0,01 a 0,001% desse tipo celular. Podendo se considerar então o tecido adiposo como rico neste tipo celular, se tornando tão interessante para este tratamento.

2.1.3 Transplante de células-tronco e sua função na reparação de tecidos

A aplicação de células-tronco deve ser feita cuidadosamente, seguindo os parâmetros indicados de aplicação para cada doença e animal.

O principal objetivo do transplante de células-tronco é induzir sua diferenciação em algum tecido específico que precisa ser regenerado ou resposto após ser lesado. Pode ser utilizado em vários tipos de doenças, como problemas ósseos, oftalmológicos e neurológicos. (ZAGO; COVAS, 2004).

Para atingir sua função de reparação, as células-tronco precisam se diferenciar no tecido desejado e isso pode ocorrer *in loco*, ou seja, no local da lesão, em que ficam expostas a estímulos que promovem essa distinção. Esse mecanismo não é completamente elucidado e não pode ser controlado uma vez que essas células são inseridas no organismo do animal. (BYDLOWSKI et al., 2009).

Existem duas vias de transplante dessas células, infusão local no órgão lesado e infusão sistêmica, sendo a última com menores resultados, pois a célula teria que identificar a lesão no organismo antes de atuar, podendo ir para outros tecidos. (WODEWOTZKY, 2008). No caso da infusão sistêmica, as principais veias utilizadas são as cefálicas ou as safenas, pela facilidade de acesso e possibilidade de fazer mais de uma aplicação no mesmo local. Para evitar formação de trombos e outros problemas sanguíneos, é necessário que a concentração de células-tronco e a velocidade de aplicação sejam reguladas. (DANTAS, 2019)

No caso de doenças neurológicas, as CTM podem ultrapassar a barreira hematoencefálica por diapedese e alcançar alvos no sistema nervoso central, promovendo alterações benéficas nesses locais (MARQUES, 2016).

Cada ser vivo tem a capacidade de se regenerar através das células-tronco diferenciadas presentes em cada tecido, no entanto, essas células não são capazes de regenerar alguns tipos de lesão e sua quantidade é reduzida com o passar do tempo. Então, o uso de células-tronco indiferenciadas se faz necessária nesses casos, para conseguir suprir a necessidade deste organismo de se regenerar. (MARQUES, 2016).

No local da lesão tecidual, forma-se um coágulo sanguíneo em um primeiro momento, então as plaquetas se ativam e liberam fatores de crescimento, assim, há o início do processo inflamatório que promove a migração de células do sistema imune (neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, entre outras) para o local da lesão por meio de citocinas que são liberadas na corrente sanguínea. Ao mesmo tempo, as células endoteliais são ativadas por causa da lesão ocorrida e por hipóxia no local, que liberam ainda mais citocinas. Neste momento, há a ativação das células-tronco mesenquimais presentes no organismo, que se proliferam e migram para o local da lesão e para a corrente sanguínea para exercer seus efeitos parácrinos. Assim, há efeitos antiapoptóticos nas células lesadas, efeitos

imunomediatórios, quimiotaxia para células de reparação e aumento da angiogênese, reparando-se assim o tecido. (MONTEIRO; NETO; CARLO, 2009).

No caso das células-tronco recebidas pelo organismo por meio de aplicações, como é feito no tratamento para sequelas de cinomose, o mecanismo quimiotático é o mesmo e a ação das células transplantadas no organismo segue a mesma cadeia de acontecimentos, o que promove efeitos vantajosos em seu uso, por imitar o próprio sistema do animal (MARQUES, 2016).

2.2 Cinomose

2.2.1 Etiologia

A cinomose é uma patologia infecciosa multissistêmica de alta morbidade e mortalidade causada por um RNA vírus da família Paramoviridae, do gênero Morbilivirus (MARTINS; LOPES; FRANÇA, 2009). Tal material genético possui um envoltório composto por glicoproteínas virais H e F responsáveis pela ligação aos sítios de ligação presentes nas células a serem contaminadas e sua disseminação pelo organismo. Esse agente possui diversas cepas, sendo algumas delas eminentemente virulentas e ainda podem possuir tropismo pelo tecido nervoso (FREIRE; MORAES, 2019).

O primeiro relato da doença ocorreu na década de 1730 (SOUZA, 2020). Anos mais tarde, em 1763 foram registrados 900 óbitos de cães causados pela doença no mesmo dia na cidade de Madrid (MARTINS; LOPES; FRANÇA, 2009).

O agente etiológico responsável pela doença, um *Paramyxovirus*, um vírus RNA envelopada de fita simples, da família *Paramoviridae*, do gênero *Morbilivirus* foi pela primeira vez isolado no início do século XX (MARTINS; LOPES; FRANÇA, 2009). Esse vírus é de grande importância epidemiológica pois acomete não somente cães domésticos como também espécies de mamíferos silvestres.

Segundo Martins, Lopes e França (2009) apesar dos cães serem os principais acometidos pela doença e serem o reservatório do vírus, a cinomose pode acometer outros animais da ordem Carnívora. A gravidade da doença é tão alta que o índice de mortalidade de cães acometidos pelo vírus da cinomose fica atrás somente da

mortalidade promovida pelo vírus da raiva (MARTINS; LOPES; FRANÇA, 2009; GREENE; APPEL, 2006).

Embora possa acometer animais de todas as faixas etárias, a cinomose é muito comum em animais jovens, entre 3 aos 6 meses de idade pois estes ainda não receberam a vacina contra o patógeno e conseqüentemente não dispõem de imunidade efetiva, uma vez que nesta fase ocorre o decaimento da imunidade passiva do animal (SOUZA, 2020). De acordo com Martins, Lopes e França (2009), grande parte dos recém-nascidos ou dos que são vacinados de forma inadequada morre ao adquirir o vírus pela primeira vez.

2.2.2 Fisiopatologia

O vírus da cinomose dissemina-se no ambiente por meio de aerossóis e secreções de animais portadores e contamina outros animais por meio do contato direto ou indireto. (TILLEY, 2015). Os animais contaminados liberam o vírus no ambiente por meio de excreções corporais e secreções, podendo ser sintomáticos ou assintomáticos (MARTINS, 2009).

A principal porta de entrada é a via respiratória. A cinomose é uma doença que pode se manifestar de 3 maneiras distintas: aguda, quando o animal adoece, mas seu sistema imune consegue superar o vírus, subclínica quando o sistema imune do animal é incapaz de combater o patógeno e este permanece sem muita agressão ao organismo e crônica quando o vírus volta a agir no sistema do animal e volta a causar sintomatologias, desta vez mais graves, causando sequelas mais profundas (TILLEY; SMITH JUNIOR, 2015).

Após o contato com o epitélio da via respiratória superior, o vírus é fagocitado e disseminado para tecidos linfoides por meio de macrófagos, sofre então replicação levando a um quadro de imunossupressão e redução no número de linfócitos CD4+ (SOUZA, 2020). Cerca de dois a quatro dias após a infecção, a carga viral aumenta nas tonsilas, linfonodos retro-faríngeos e bronquiais, e em quatro a seis dias ocorre a replicação viral no sistema linfoide (MANGIA; PAES, 2008).

Para atingir o Sistema Nervoso Central o vírus precisa se disseminar para todo o organismo do animal. De acordo com Santos (2021), após o contato com o

vírus, o mesmo leva por volta de 10 dias para adentrar o líquido cefalorraquidiano e/ou nas vias hematogênicas e faz o neurotropismo no sistema nervoso central, dando início aos sinais clínicos. Segundo Greene E Appel (2006), uma forma do vírus invadir as meninges é por meio de glóbulos brancos ou plaquetas. No sistema nervoso canino, o vírus pode invadir a substância branca da área cerebelar e perivascular, o trato óptico e a medula espinhal do cérebro, causando lesões em todo o parênquima e podendo afetar o líquido céfaloraquidiano. Outra lesão importante é a desmielinização dos neurônios, causado por uma extensa replicação viral nas células da glia. (PAIM; COSTA; CONSUL, 2022). De acordo com as palavras de Mangia e Paes (2008), lesões na substancia cinzenta cerebelar tem inicio na infecção de neurônios e na necrose dos mesmos. Essa situação pode acarretar quadros neurológicos como o de poliencfalomalácia. Já no caso de lesões na substancia branca, elas têm relação com a replicação do vírus nas células da glia e são formadas por danos na bainha de mielina.

2.2.3 Sinais Clínicos

Os sinais clínicos são variados e devido à característica multissistêmica da doença, podem envolver os sistemas respiratório, gastrointestinal, tegumentar e neurológico. Dentre os mais comuns estão febre, presença de corrimento mucopurulento das vias nasal e ocular, diarreia, hiperqueratose de coxins e nariz, hipoplasia do esmalte dentário, depressão e anorexia (SOUZA, 2020). Os sinais neurológicos podem surgir concomitantemente à doença sistêmica ou podem surgir após a recuperação do quadro. Pacientes assintomáticos podem desenvolver sinais neurológicos tardios, dentro de semanas, meses ou até anos após a sua recuperação ou após um quadro sistêmico agudo (MANGIA; PAES, 2008; GREENE; APPEL, 2006).

Os sinais neurológicos variam de acordo com alguns fatores como a região acometida pelo vírus, a idade do paciente, tempo de infecção entre outros. Alguns sinais notados podem ser: I. movimento de cabeça, hiperestesia e rigidez cervical possivelmente resultantes de inflamação das meninges; II. Paresia e incoordenação de membros indicando acometimento da medula espinhal; III. Movimento de cabeça,

nistagmo e outros comprometimentos de nervos cranianos e da propriocepção resultantes de acometimento vestibular; IV. Ataxia, hipermetria e balançar de cabeça em acometimento cerebelar; V. Convulsões, com causas variadas; VI. mioclonias, possivelmente causadas pela presença do vírus em neurônios motores; VII. Perda de movimentos nos membros, atrofia muscular, entre outros. (MANGIA; PAES, 2008; GREENE, APPEL, 2006; TILLEY; SMITH JUNIOR, 2015; MARTINS; LOPES; FRANÇA, 2009).

2.2.3 Prevenção e Tratamento

Atualmente a única forma de prevenção da doença é por meio da vacinação, porém, o vírus da cinomose possui uma grande variabilidade genética relativamente constante, e vacinas produzidas com cepas antigas podem ter suas eficácias reduzidas com o passar do tempo (MARTINS; LOPES; FRANÇA, 2009).

Após o diagnóstico, a primeira medida tomada é o isolamento do animal contaminado para evitar a disseminação do vírus a outros animais (FREIRE; MORAES, 2019). Ainda não existe uma droga específica contra o vírus da cinomose, por isso é adotado um tratamento convencional que é baseado em terapia de suporte com fluidoterapia, antibióticos de amplo espectro para prevenir e tratar infecções secundárias como cefalosporinas, ampicilinas, amoxilinas e outras classes similares, vitaminas, imunoestimulantes, anti-eméticos para controlar sinais gastrointestinais, analgésicos, antivirais sendo a ribavirina o mais utilizado recentemente, Dimetilsulfóxido (DMSO) e anticonvulsivantes em casos de crises convulsivas (FREIRE; MORAES, 2019; TILLEY; SMITH JUNIOR, 2015; SOUZA, 2020).

Segundo Freire E Moraes (2019), algumas vitaminas, como as do complexo B, buscam manter a estabilidade do metabolismo de neurotransmissores, agem na mielopoiese, estimulam o apetite e atuam na diminuição da dor desses pacientes. ainda nessa linha, Machado (2019), observa que essas vitaminas são regeneradores da fisiologia nervosa, estendendo ainda este papel a vitaminas A, C e E, que também agem como antioxidantes e carreadores de radicais livres. A administração de glicocorticoides pode ser benéfica em pacientes com

sintomatologia neurológica, reduzindo edema cerebral, porém seu uso não é recomendado em quadros agudos (FREIRE; MORAES, 2019; NELSON; COUTO, 2015).

A medida em que se avançam as terapêuticas em medicina veterinária, surgem tratamentos complementares que têm sido utilizados visando a reabilitação do paciente com sequelas da doença e fornecendo melhor qualidade de vida, dentre esses tratamentos estão a acupuntura, fisioterapia e a terapia com células tronco que possuem capacidade imunomoduladora e de regeneração tecidual (FREIRE; MORAES, 2019; MACHADO, 2019)

2.3 Terapia Celular em Cães com Cinomose

As células-tronco mesenquimais, além de todas as suas particularidades citadas, ainda têm a capacidade de induzir a regeneração, fazer neuroproteção e estimular a proliferação e diferenciação de células neurais da linhagem oligodendrocítica, fazendo com que haja remielinização da medula espinhal e das células nervosas e ainda induz angiogênese e formação sináptica em neurônios. Com isso, observa-se capacidade de atuar em busca de regeneração do tecido nervoso que foi danificado pelo vírus da cinomose (QUEIROZ et al., 2015).

Estudos demonstram que as células-tronco tem potencial de regeneração por meio de mecanismos neuroprotetores o que inclui o melhor microambiente para que haja imunomodulação, liberação de fatores de crescimento e outros meios utilizados pelas células para regenerar o melhor possível as células cerebrais (BALDOTTO, 2019).

Ainda há carência de elucidações terapêuticas sobre o uso de células-tronco no tratamento de acometimentos neurológicos, seja pela pouca quantidade de protocolos na literatura, pela escolha da melhor maneira de aplicação, escolha da dose, entre outras (MARQUES, 2016).

É importante notar que os animais acometidos pela cinomose em estado virêmico dificilmente apresentam melhora com o uso de terapia com células-tronco, sendo necessário que a doença seja curada primeiro para que sejam feitas as aplicações. DANTAS (2019) indica um protocolo de três aplicações endovenosas de

2x10⁶ CTMs/KG com intervalo de 21 dias para cães com sequelas neurológicas de cinomose.

A aplicação das células tronco pode ser feita através das veias cefálicas ou safenas, por ser um tipo de acesso pouco invasivo e com pouco trauma. SILVA (2021) utilizou uma concentração celular de 2 x 10⁶ células-tronco mesenquimais por Kg em uma diluição de 50ml de solução fisiológica com Ringer Lactato, no qual foi aplicado na veia cefálica em uma velocidade de 40 minutos aproximadamente. A dosagem ideal em aplicações clínicas é individualizada, no geral é utilizado 1x10⁶ a 2x10⁶ células-tronco mesenquimais por kg de peso corporal por injeção. (SEMON et al., 2014).

3 MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização deste trabalho foi realizado um estudo baseado em pesquisa aplicada com método qualitativo e exploratório a partir de um relato de caso.

Foi avaliado em uma clínica veterinária de pequenos animais localizada na cidade Governador Valadares-MG, um paciente macho, da espécie canina, da raça Spitz Alemão, com idade de 1 ano e 3 meses, pesando 4,4 quilos.

Os dados foram obtidos com a clínica veterinária e a partir de relato da tutora do animal após o tratamento. A análise de dados e a interpretação foi feita por meio de comparação com outros autores que fizeram estudos com a mesma temática.

A tutora procurou a clínica no dia 14/01/2022 dando queixa de que o animal apresentava perda de peso e vômito. No exame clínico observou-se hipertermia e apatia, mas não havia presença de sinais clínicos característicos que indicassem infecção pelo vírus da cinomose.

Foi coletado material para realização de hemograma, no qual constatou-se discreta anemia normocítica, normocrômica, ausência de alterações no leucograma plaquetograma (FIGURA 1). Também foi solicitada a pesquisa hemoparasitária na qual foi diagnosticado Eriquiiose.

FIGURA 1: Resultado do Exame apresentando discreta anemia, sem alterações

em leucograma e plaquetograma

ERITROGRAMA

Hemácias.....:	4,78	milhões/ μ L	Valores de referência:
Hemoglobina.....:	11,48	g/dL	5,58 a 8,50 milhões/ μ L
Hematócrito.....:	32,48	%	12,0 a 18,0 g/dL
V.C.M.....:	67,78	fL	37,0 a 55,0 %
H.C.M.....:	24,24	pg	60,0 a 77,0 fL
CHCM.....:	35,48	g/dL	19,0 a 24,0 pg
RDW.....:	13,08	%	30,0 a 36,0 g/dL

LEUCOGRAMA

	Relativos	Absolutos	Relativos	Absolutos
Leucócitos.....:	100 %	13.888 /mm ³	100 %	6.000 a 17.000 /mm ³
Elastos.....:	0 %	0 /mm ³	0%	0 /mm ³
Promielócitos...:	0 %	0 /mm ³	0%	0 /mm ³
Mielócitos.....:	0 %	0 /mm ³	0%	0 /mm ³
Metamielócitos.:	0 %	0 /mm ³	0%	0 /mm ³
Bastonetes.....:	0 %	0 /mm ³	0 a 2%	0 a 300 /mm ³
Segmentados.....:	78 %	10.877 /mm ³	50 a 70 %	3000 a 11.500 /mm ³
Linfócitos.....:	8 %	1.088 /mm ³	15 a 30 %	1000 a 4.800 /mm ³
Monócitos.....:	12 %	1.627 /mm ³	3 a 9 %	150 a 1.350 /mm ³
Eosinófilos.....:	2 %	272 /mm ³	2 a 10 %	100 a 1.250 /mm ³
Basófilos.....:	0 %	0 /mm ³	0 a 2 %	0 a 120 /mm ³

PLAQUETOGRAMA

Plaquetas.....:	213.000 / μ L	200.000 a 500.000 / μ L
-----------------	-------------------	-----------------------------

FONTE: Acervo da clínica veterinária

Iniciou-se o protocolo terapêutico com administração de doxiciclina (dosagem de 10mg/kg) durante 21 dias, antiemético para conter os vômitos, anti-inflamatórios, além de vitaminas como suporte para corrigir o quadro de anemia.

No dia 05/02/2022 o animal retornou à clínica apresentando paralisia de 4 membros, incontinência urinária e incapacidade de se alimentar sozinho (FIGURA 2). Foi solicitado um novo hemograma, no qual demonstrou-se melhora no quadro anêmico, ainda sem alterações no leucograma. Porém, constatou-se uma leve alteração plaquetária (FIGURA 3). Além do hemograma foi realizado um teste rápido para cinomose no qual o resultado foi negativo. Devido a sintomatologia clínica, foi feito também um teste sorológico pra doença, no qual o resultado foi positivo.

FIGURA 2: Fotografia do paciente Spitz Alemão apresentando paralisia de 4 membros



FONTE: Acervo do proprietário

Com este resultado, ajustou-se o tratamento substituindo a doxiciclina pelo Citoneurin e Trissulfim. A médica veterinária também observou a necessidade de buscar um tratamento que melhorasse a qualidade de vida do animal e optou assim pelo uso de células-tronco. Foi contactado o laboratório da BIOCELL que indicou um protocolo de 3 aplicações com intervalo de 21 dias.

FIGURA 3: Resultado de exame demonstrando melhora na anemia e aumento de plaquetas.

	VALORES OBTIDOS	VALORES DE REFERÊNCIA
ERITRÓCITO	5,16	5,50 - 8,00 milhões/mm ³
HEMOGLOBINA	13,80	12,00 - 18,00 g/dl
HEMATÓCRITO	33,30	37,00 - 55,00 %
V.C.M.	64,53	63,00 - 77,00 u3
H.C.M.	22,28	21,00 - 26,00 pg
C.H.C.M.	34,83	31,00 - 36,00 g/dl
PROTEÍNA TOTAL PLASMÁTICA:	8,00	5,50 - 8,00 g/dl
METAMORFÓCITOS:	0	Em 100 leucócitos
PLAQUETAS:	530 .000	200 a 500 mil/mm ³

SÉRIE BRANCA

	VALORES OBTIDOS		VALORES DE REFERÊNCIA
LEUCÓCITOS	12.730 /mm ³		6,0 a 17,0 mil/mm ³
CONTAGEM DIFERENCIAL	%	mm ³	
METANIELÓCITO	0,0	0	(0%) 0 mm ³
BASTONETE	0,0	764	(0-3%) 0 a 300 mm ³
SEGMENTADO	66,0	8.402	(55-75%) 3000 a 13000 mm ³
EOSINÓFILO	0,0	0	(3-12%) 110 a 1300 mm ³
LINFÓCITO	27,0	3.427	(20-55%) 1200 a 9000 mm ³
BASÓFILO	0,0	0	raros
MONÓCITO	1,0	127	(1-4%) 55 a 750 mm ³

FONTE: Acervo da clínica veterinária

As células-tronco mesenquimais utilizadas neste caso foram derivadas de tecido adiposo. O animal doador passou por testes clínicos e hematológicos para atestar sua saúde antes da extração do tecido. O material adveio do centro de pesquisa da BIOCELL localizado em Brasília-DF. Essas células-tronco são um produto veterinário autorizado pelo Ministério da Agricultura.

O procedimento feito pelo laboratório para obtenção das células-tronco utilizadas neste estudo está descrito abaixo:

No laboratório o tecido é lavado em solução tampão de fosfato padrão, para que a amostra fique livre de sangue e debris celulares. Após isso, o mesmo é fragmentado em porções e inserido em recipientes com soluções de colagenase e hialuronidase para haver digestão enzimática. É feita centrifugação da mistura e há obtenção das células mononucleares, que são colocadas em uma garrafa de cultivo com o meio Eagle modificado por Dulbecco, são acondicionadas em estufas com temperatura de 37,5° Celsius e 5% de gás carbônico. Após haver confluência celular é realizada tripsinização e congelamento das células que posteriormente são enviados para utilização.

Após as células serem recebidas na filial da BIOCELL na cidade do animal, elas passam por um processo de descongelamento e preparo para aplicação no animal. A dosagem de células-tronco utilizada em cada aplicação foi de 1×10^6 por kg de peso e a via de aplicação foi endovenosa.

No dia 24/02/2022 foi iniciada a terapia com células tronco com o intuito de promover a recuperação do quadro neurológico do paciente. Ao total foram realizadas 3 aplicações tendo sido feitas as duas posteriores nas respectivas datas: 17/03/2022 e 14/04/2022. Após cada aplicação o animal ficou sob supervisão da médica veterinária durante um período de tempo para avaliar possíveis reações adversas.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após as primeiras aplicações de células-tronco cessou-se o quadro de hipertermia e observou-se progresso na movimentação de cabeça e pescoço. O animal conseguia sustentar o pescoço e ficava em posição esternal sem necessidade de apoio, possibilitando que o mesmo se alimentasse sozinho. No entanto, não houve melhora nas mioclonias apresentadas nos membros posteriores.

Foi recomendado que o animal fizesse fisioterapia desde a primeira aplicação, para auxiliar na recuperação.

Na avaliação da propriocepção houve pouco progresso, observando-se apenas que o paciente tinha uma discreta percepção quando seu membro estava em uma posição irregular. Em seu relato, a tutora diz que em casa o animal conseguia manter o pescoço sustentado e que estava menos apático. Também relatou que em momentos de euforia, o animal conseguia realizar movimentos com os membros torácicos.

No dia 14/04/2022, o paciente retornou para a última aplicação de células tronco. Foi constatada elevada atrofia muscular, discreta regressão das mioclonias, e ausência de evolução em movimentação de membros. Neste retorno foi reforçada a recomendação da fisioterapia, que não tinha sido feita, como complemento para ajudar na recuperação do quadro de atrofia muscular. Essa recomendação também não foi seguida e no dia 09/05/2022 a tutora relatou que o animal não conseguia ficar em estação, mas, se arrastava.

No dia 08/07/2022 o paciente voltou para consulta e a veterinária relatou uma piora no quadro de atrofia e novamente recomendou que fosse feita a fisioterapia. Apesar da atrofia, o animal conseguia movimentar parcialmente os membros torácicos quando estimulados (Figura 2). Também observou emagrecimento do mesmo e solicitou alguns exames que constataram que o animal apresentava cistite que foi tratada logo em seguida. Nesse momento, levantou-se a possibilidade de uma nova aplicação de células-tronco. Após este último contato a tutora não retornou mais à clínica veterinária.

FIGURA 4: Fotografia do paciente demonstrando leve movimentação de membros torácicos



FONTE: Acervo do proprietário

O animal estudado apresentou problemas de propriocepção, mioclonias e paralisia de membros assim como descrito na literatura. E por serem consideradas sequelas irreversíveis e que afetam a qualidade de vida do animal com tratamentos ainda sem completa eficácia (VIEIRA, 2019), o uso de células-tronco como auxílio de reversão desses sintomas foi considerado como opção terapêutica nesse caso.

Monteiro (2017) fez um estudo com 30 cães com sequelas neurológicas de cinomose no qual cada animal recebeu 4 aplicações de células-tronco retiradas de tecido adiposo. Neste estudo foi possível perceber que houve uma diminuição dos sintomas em 43,3% dos animais lesados. Ainda assim, muitos animais com paralisia de 2 ou 4 membros continuaram sem melhora, demonstrando que o tratamento com células-tronco pode ser pouco eficaz em casos mais graves da doença. Em uma análise feita por Marques (2016) com 7 cães com sequelas neurológicas de cinomose houve recuperação total de 43% dos casos (3 animais) e recuperação parcial de 57% (4 animais). De acordo com este estudo, as mioclonias foram consideradas as sequelas mais difíceis de reversão. No presente caso relatado a diminuição das mioclonias aconteceu de forma satisfatória com as 3 aplicações das células assim como no estudo de SANTOS et al. (2015). Conforme observado nos resultados, a leve melhora do animal pode estar associada a ausência de fisioterapia nos membros afetados, uma vez que após dias sem movimentação começam a atrofiar e então, somente com o uso de células tronco não se consegue chegar em um resultado satisfatório.

A fisioterapia é um ramo da medicina veterinária que é utilizada como tratamento auxiliar de diversas afecções e possibilita melhora clínica de animais com

problemas locomotores. Um estudo feito por Penelas (2015) demonstra um cão com mioclonias de cabeça e atrofia com mioclonias de membros pélvicos e torácicos por sequela neurológica de cinomose que foi submetido a sessões fisioterápicas. Foram feitas mais de 72 sessões e ao final do tratamento foi observada melhora das mioclonias de forma geral e diminuição da atrofia muscular.

Dessa forma, a fisioterapia associada com o uso de células-tronco possibilita melhores resultados impactando a qualidade de vida dos animais. Além da fisioterapia existem outros tratamentos que podem potencializar o uso de células tronco, como a acupuntura, hidroterapia, ozonioterapia e outros (DANTAS; LIMA, 2022). Assim, o paciente possivelmente teria resultados mais efetivos caso tivesse sido submetido a sessões de fisioterapia em conjunto com o uso de células-tronco. Ainda, em um estudo feito por Dantas (2019) cães jovens apresentaram melhora entre a primeira e segunda aplicação e já cães mais idosos foram necessárias 3 aplicações para observação de seu efeito, sugerindo assim, a necessidade de aplicar uma quarta dose nesses animais. Apesar do animal estudado neste artigo ser jovem, a ausência de uma quarta aplicação como caso descrito poderia ter feito a diferença na qualidade da melhora de sinais clínicos. Após pesquisa com 10 animais, Baldotto (2019) pôde notar que 3 apresentaram piora ou nenhuma melhora após protocolo com células-tronco, o que o autor vinculou ao animal estar na fase aguda da doença durante o tratamento, já que os demais animais tiveram melhora parcial ou completa e estavam em estágios mais longe do processo virêmico.

Ademais, Pinheiro (2014) avaliou com 8 cães os resultados de aplicações de células-tronco para reverter sintomatologia neurológica de cinomose. Neste estudo houve uma alta taxa de mortalidade dos animais e pouca melhora do quadro neurológico, o que também foi provocado pelo estado agudo da doença em que estes animais se apresentavam.

Pode-se comparar então com o presente estudo, que como o intervalo de tempo entre a primeira consulta do animal relatado e da primeira aplicação de células-tronco foi curto, há possibilidade de este ainda estar em estado de viremia, justificando a melhora leve da movimentação dos membros torácicos e nenhuma melhora dos membros pélvicos. Visto que de acordo com Dantas (2019) animais em estados virêmicos não tem resultados satisfatórios com o uso desta terapia.

Ainda, é importante ressaltar que o intervalo de aplicações sugerido pela BIOCELL não foi seguido, havendo atraso em 7 dias entre a segunda e a última

aplicação, o que pode ter interferido no resultado do tratamento. Este protocolo também foi utilizado por Dantas (2019) e, por ter sido seguido de maneira adequada, resultou em uma satisfatória melhora dos sinais clínicos nos cães estudados.

5 CONCLUSÃO

Foi possível observar que a cinomose é uma doença que causa alterações sistêmicas e principalmente neurológicas, sendo debilitante em muitos casos. O uso de células-tronco no tratamento de sequelas neurológicas de cinomose pode ser uma opção efetiva, mas depende de muitas variáveis como o estado da doença em que o animal se encontra, a idade do animal, seu estado imunológico, a quantidade de aplicações e o protocolo seguido, além do uso ou não de outras terapias auxiliares de forma concomitante como a fisioterapia e outras. Esta então pode ser considerada uma alternativa de tratamento, mas ainda há a necessidade de mais pesquisas para que seja possível eliminar de forma adequada as sequelas neurológicas da cinomose e melhorar a qualidade de vida dos animais que são acometidos por essa doença.

REFERÊNCIAS

AMUDE, A. M.; ALFIERI, A. A.; ALFIERI, F. A.; The nervous form of canine distemper. *Veterinária e Zootecnia*. Botucatu, v.13, n.2, p.125-136. 2006. Disponível em: < [https://www.bvs-vet.org.br/vetindex/periodicos/veterinaria-e-zootecnia/13-\(2006\)-2/the-nervous-form-of-canine-distemper/](https://www.bvs-vet.org.br/vetindex/periodicos/veterinaria-e-zootecnia/13-(2006)-2/the-nervous-form-of-canine-distemper/)>. Acesso em: 03 de dez de 2022.

BALDOTTO, Suelen Berger. **Efeitos da terapia com células estromais mesenquimais multipotentes em cães com encefalomielite pelo vírus da cinomose**. 2019. 187 p. Tese (Doutorado) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho. Botucatu, 2019. Disponível em: <<https://repositorio.unesp.br/handle/11449/180951>>. Acesso em: 03 de dez de 2022.

BYDLOWSKI, Sergio P, et al. Características biológicas das células-tronco mesenquimais. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*, São Paulo, V.31, n 1, p. 25-35. Jun 2009. Disponível em: < [https://www.bvs-vet.org.br/vetindex/periodicos/veterinaria-e-zootecnia/13-\(2006\)-2/the-nervous-form-of-canine-distemper/](https://www.bvs-vet.org.br/vetindex/periodicos/veterinaria-e-zootecnia/13-(2006)-2/the-nervous-form-of-canine-distemper/)>. Acesso em: 03 de dez de 2022.

DANTAS, Cristiane Nascimento. **Tratamento com células tronco mesenquimais em cães com paresia como sequela neurológica da infecção**

pele vírus da cinomose. 2019. xi, 35 p., il. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Medicina Veterinária) — Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária. Universidade de Brasília. 2019. Disponível em: <<https://www.bdm.unb.br/handle/10483/25532>>. Acesso em: 03 de dez de 2022.

DANTAS, Sabrina de Araújo; LIMA, Tathieli Costa Ferreira. **Avanços terapêuticos no tratamento da cinomose canina: Revisão de literatura.** 2022. 19p. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Medicina Veterinária) - Unileão, Juazeiro do Norte. 2022. Disponível em: <https://sis.unileao.edu.br/uploads/3/MEDICINA_VETERINARIA/MV17.pdf>. Acesso em: 03 de dez de 2022.

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. Disponível em: <<https://www.pubvet.com.br/artigo/5563/cinomose-canina-aspectos-relacionados-ao-diagnocutestico-tratamento-e-vacinaccedilatildeo>>. Acesso em: 03 de dez de 2022.

GREENE, C. E.; APPEL, M. J. **Infectious diseases of the dog and cat.** 3ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2006. cap. 3, p. 25-41.

GRINFELD, S; GOMES, R. G. C. Células-tronco: um breve estudo. *International Journal Of Dentistry*, v.3, n. 1, Recife, p 324-329. jan/jun 2004. Disponível em: <<https://periodicos.ufpe.br/revistas/dentistry/article/view/13830/16679>>. Acesso em: 03 de dez de 2022.

MACHADO, Rafaela Paiva. **Células-tronco no tratamento de animais com sequelas neurológicas ocasionadas pela cinomose.** 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Medicina Veterinária) - Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos, 2019. Disponível em: <<https://dspace.uniceplac.edu.br/handle/123456789/187>>. Acesso em: 03 de dez de 2022.

MANGIA, Simone Henrique; PAES, Antonio Carlos. Neuropatologia da cinomose. *Veterinária e Zootecnia*, Botucatu, v.15, n.3. p.416-42, Dez 2008. Disponível em: <<https://rvz.emnuvens.com.br/rvz/article/view/392>>. Acesso em: 03 de dez de 2022.

MARQUES, Ana Raquel Pereira Abreu. **Terapia com células estaminais derivadas do tecido adiposo em cães com sequelas neurológicas da esgana.** 2016. 85 p. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Curso de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias. Lisboa, 2016. Disponível em: <<https://recil.ensinolusofona.pt/bitstream/10437/7149/1/TERAPIA%20COM%20C%3%89LULAS%20ESTAMINAIS%20DERIVADAS%20DO%20TECIDO%20ADIPOSO%20EM%20C%C3%83ES%20COM%20SEQUELAS%20NEUROL%3%93GICAS%20DA%20ESGANA.pdf>>. Acesso em: 03 de dez de 2022.

MARTINS, B.D; LOPES, A. T. S.; FRANÇA, T. R. Cinomose Canina – Revisão de Literatura. *Acta Veterinaria Brasilica*, v.3, n.2, p.68-76, 2009. Disponível em: <<https://periodicos.ufersa.edu.br/acta/article/view/1178>>. Acesso em: 03 de dez de 2022.

MONTEIRO, B. S.; NETO, A. M. N.; CARLO, D. J. R. Células-tronco mesenquimais. *Ciência Rural*, Santa Maria. v.40, n. 1, Fev. 2010. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/cr/a/CpHCgGmXgBBqZv67h5G9BjK/?lang=pt>>. Acesso em: 03 de dez de 2022.

MONTEIRO, Bianca Andriolo. **Efeitos da terapia com células tronco mesenquimais em afecções do sistema nervoso de cães**. 2017. 68 p. Tese (Doutorado) - Faculdade De Medicina Veterinária E Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2017. Disponível em: <<https://repositorio.unesp.br/handle/11449/151543>>. Acesso em: 03 de dez de 2022.

NELSON, Richard W; COUTO, C Guillermo. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. Tradução Cíntia Raquel Bombardieri, Marcella de Melo Silva, et al. - 5. ed. - Rio de Janeiro : Elsevier, 2015.

PAIM, L. L; COSTA, P. M. J.; CONSUL, M. P. Atualidades no uso de células-tronco para o tratamento de sequelas neurológicas decorrentes da cinomose canina. *PUBVET*, v.16, n.05, p.1-4. Porto Alegre. Mai., 2022. Disponível em: <<https://www.pubvet.com.br/artigo/9186/atualidades-no-uso-de-ceacutelulas-tronco-para-o-tratamento-de-sequelas-neuroloacutegicas-decorrentes-da-cinomose-canina#:~:text=Atualmente%20s%C3%A3o%20estudadas%20diversas%20t%C3%A9cnicas,por%20meio%20da%20repara%C3%A7%C3%A3o%20tecidual.>>. Acesso em: 03 de dez de 2022.

PENELAS, Natália Victória Tosetto. **Tratamento fisioterapêutico em caso de sequela por cinomose**. 2015. 27 p. Trabalho de conclusão de graduação – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015. Disponível em: <<https://lume.ufrgs.br/handle/10183/207382>>. Acesso em: 03 de dez de 2022.

PEREIRA, Lygia da Veiga. A importância do uso das células tronco para a saúde pública. *Ciência & Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 13, n. 1, 2008. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/csc/a/Jxx3B5stXPw4L9t5LVrxszq/abstract/?lang=pt>>. Acesso em: 03 de dez de 2022.

PINHEIRO, Alessandra de Oliveira. **Avaliação do tratamento experimental de cães infectados naturalmente pelo vírus da cinomose canina na fase neurológica com o uso de células-tronco de epitélio olfatório fetal canino**. 2014. 109 p. Dissertação (mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo. São Paulo, 2014. Disponível em: <<https://teses.usp.br/teses/disponiveis/10/10132/tde-30032015-120900/pt-br.php>>. Acesso em: 03 de dez de 2022.

QUEIROZ, Santos, A. L, *et al.* **Tratamento com células-tronco mesenquimais de cães apresentando sequela neurológica decorrente da cinomose - relato de caso**. Anclivepa. Porto Seguro. 2015. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/275042326_Tratamento_com_celulas>

tronco_mesenquimais_de_caes_apresentando_sequela_neurologica_decorrente_d a _cinomose_-_Relato_de_caso>. Acesso em: 03 de dez de 2022.

SANTOS, A.L. *Et al.* Tratamento com células-tronco mesenquimais em cães apresentando sequela neurológica decorrente da cinomose – Relato de caso. *BIOCELL*. Porto Seguro-BA, 2015. Disponível em: <[https://www.researchgate.net/publication/275042326_Tratamento_com_celulas_tronco_mesenquimais_de_caes_apresentando_sequela_neurologica_decorrente_d a _cinomose_-_Relato_de_caso](https://www.researchgate.net/publication/275042326_Tratamento_com_celulas_tronco_mesenquimais_de_caes_apresentando_sequela_neurologica_decorrente_d_a_cinomose_-_Relato_de_caso)>. Acesso em: 03/12/2022.

SANTOS, Naiane Alves. **Intervenção da Medicina Veterinária não convencional na reabilitação de cães portadores de sequelas da cinomose**. 2021. 61p. Monografia (conclusão de graduação) - Centro Universitário UniAGES, Paripiranga, 2021. Disponível em: <<https://repositorio.animaeducacao.com.br/handle/ANIMA/13787> >. Acesso em: 03 de dez de 2022.

SEMON, Julie A, *et al.* Comparison of human stem cells from adipose tissue and bone marrow in the treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Stem Cell Research e Therapy*, v.5, n.2, Jan. 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24405805/>>. Acesso em: 03 de dez de 2022.

SILVA, Ana Paula da. **Cinomose canina e tratamento de sequelas neurológicas com células tronco. 44 p. Monografia (conclusão de graduação em Medicina Veterinária)** - Centro Universitário do Sul de Minas, Varginha, 2021. Disponível em: <[http://repositorio.unis.edu.br/bitstream/prefix/2391/1/Ana%20paula%20vetrinaria.p df](http://repositorio.unis.edu.br/bitstream/prefix/2391/1/Ana%20paula%20vetrinaria.pdf) >. Acesso em: 03 de dez de 2022.

SOUZA, Mary'Anne Rodrigues de. **Clínica médica de pequenos animais**. 1. ed. Salvador, BA: Editora Sanar, 2020.

SOUZA, Verônica Ferreira de, *et al.* Células-tronco: uma breve revisão. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, Salvador, v. 2, n. 2, p. 251-256, jul./dez. 2003. Disponível em: < <https://periodicos.ufba.br/index.php/cmbio/article/view/4292>>. Acesso em: 03 de dez de 2022.

TILLEY, Larry P.; SMITH JUNIOR., Francis W.K. **Consulta Veterinária em 5 Minutos**. 5 Edição. São Paulo: Manole, 2015.

VIEIRA, Andressa Rodrigues. **Acupuntura como terapia adjuvante no tratamento da cinomose em cães: Revisão de literatura**. 2019. 23 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Medicina Veterinária) - UNICEPLAC, Gama-DF, 2019. Disponível em: < <https://dspace.uniceplac.edu.br/handle/123456789/624> >. Acesso em: 03 de dez de 2022.

WODEWOTZKY, Thaila Isabel. **Células-tronco e terapia celular: suporte didático para o ensino fundamental e médio**. 2008. 76 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Medicina Veterinária) - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu, 2008. Disponível em: <<https://repositorio.unesp.br/handle/11449/121763> >. Acesso em: 03 de dez de 2022.

ZAGO, Marco A; COVAS, Dimas T. **Pesquisas com células-tronco: aspectos científicos, éticos e sociais**. In: Seminário Instituto Fernando Henrique Cardoso, São Paulo, 2004. Disponível em: <<https://fundacaoofhc.org.br/files/apresentacoes/1936.pdf> >. Acesso em: 03 de dez de 2022.