

USO DE CÉLULAS-TRONCO PARA O TRATAMENTO DE SEQUELAS NEUROLÓGICAS DECORRENTES DA CINOMOSE CANINA

Taynara Domingues de Souza¹

Sabrina das Graças Coelho Batista¹

Alicia Ferraz Mendes¹

Fernanda da Silva Gonçalves²

Fausto Moreira da Silva Carmo³

1. Resumo

As sequelas neurológicas causadas pela Cinomose Canina em muitas vezes são de difícil tratamento. É uma enfermidade de característica endêmica e extremamente letal e multissistêmica que causa sintomas respiratórios, gastrintestinais e neurológicos, que acomete cães e carnívoros, e principalmente animais não vacinados. A utilização da terapia celular com células-tronco busca minimizar os sinais e as sequelas neurológicas adquiridas pelas afecções, com objetivo de melhorar a qualidade de vida dos pacientes. O tratamento com células-tronco passou a ser regulamentado pelo Conselho Federal de Medicina Veterinária (CFMV) em outubro de 2020. O objetivo deste trabalho foi em realizar uma revisão de literatura sobre a utilização das células-tronco no tratamento das sequelas neurológicas causadas pela cinomose.

Palavras-chave: Cinomose, Células-tronco, tratamento, reabilitação, cães

¹ SOUZA, Taynara Domingues de, Acadêmica do Curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário UNIVERSO - Juiz de Fora, MG;

¹BATISTA, Sabrina das Graças Coelho, Acadêmica do Curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário UNIVERSO - Juiz de Fora, MG;

¹MENDES, Alicia Ferraz Mendes, Acadêmica do Curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário UNIVERSO - Juiz de Fora, MG;

²GONÇALVES, Fernanda da Silva Gonçalves, Coorientadora, Dra. Médica Veterinária Autônoma em Juiz de Fora, MG;

³ CARMO, Fausto Moreira da Silva Carmo, Orientador, Prof. Dr. do Curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário UNIVERSO. – Juiz de Fora, MG.

2. Introdução

A cinomose é uma doença infectocontagiosa ocasionada pelo Morbillivirus canino, da família Paramyxoviridae, altamente contagioso (GREENE; APPEL, 2006; SILVA et al., 2007). Os cães infectados pelo vírus da cinomose canina (VCC) podem manifestar uma combinação de sinais clínicos, incluindo lesões no sistema respiratório, gastrintestinais, cutâneos e neurológicos que podem ocorrer em sequência ou simultaneamente. (GREENE; APPEL, 2006; SILVA et al., 2007).

O VCC tem replicação rápida, se dissemina pelos tecidos linfóides e atinge Sistema Nervoso Central (SNC) tendo sua transmissão viral a partir de excretos respiratórios, fezes, urina, secreções oculares aerossóis e locais contaminados. Este vírus da família Paramyxovirus, é relativamente instável fora do hospedeiro e pode ser facilmente eliminado por exposição ao calor e grande parte dos desinfetantes. Mas em seu hospedeiro, possui alta taxa de infectividade e mortalidade, tornando a cinomose canina uma doença com alta letalidade no mundo. O tratamento para cinomose é baseado apenas em terapia de suporte (NASCIMENTO, D. 2009). Antibióticos de amplo espectro e complementos nutricionais são indicados na terapia auxiliar e estão indicados nas infecções bacterianas secundárias do trato gastrointestinal e do sistema respiratório. Uma opção de tratamento é a terapia com células. Essa terapia foi utilizada no tratamento de esclerose múltipla humana, doença autoimune neurodegenerativa, com sequelas semelhantes às da cinomose canina. As células-tronco mesenquimais (CTMs) geraram um grande interesse no campo da medicina regenerativa devido às suas propriedades biológicas (NASCIMENTO, D. 2009).

As células-tronco são células indiferenciadas, que conseguem gerar novas células, se caracterizando por sua alta capacidade de multiplicação e diferenciação. Elas percorrem o organismo até chegarem na região lesionada e estimulam as células do tecido atingido a uma regeneração, atuando na autorrenovação, diferenciação em diversas linhagens celulares, imunorregulação com capacidade de interagir com células envolvidas na resposta imune e controle da resposta inflamatória sistêmica, que podem se tornar candidatas promissoras na terapia celular. Essas constatações, em relação à capacidade funcional das células-tronco mesenquimais, indicam que essa terapia celular pode trazer benefícios clínicos aos animais com sequela neurológica da cinomose, estimulando o organismo do animal a se regenerar, sendo um

tratamento natural e eficiente. Objetiva-se por meio deste trabalho, realizar uma revisão de literatura sobre a resposta sistêmica dos animais infectados pelo vírus da cinomose canina, tratados com células-tronco mesenquimais, mostrando a evolução dos pacientes perante a terapia celular através da possível reparação tecidual do Sistema Nervoso Central (SNC) e outros sistemas acometidos pela injúria viral direta.

3. Metodologia

Os métodos de pesquisa do presente estudo foram realizados através de consulta a literatura especializada, dentre elas artigos científicos e periódicos da internet a fim de analisar teoricamente o assunto considerado relevante.

O presente estudo trata-se de uma pesquisa descritiva teórica, a partir de métodos interpretativos, sendo a análise documental acerca do tema: Uso de células-tronco para o tratamento de sequelas neurológicas decorrentes da cinomose canina. Para coleta do referencial bibliográfico foi realizada uma busca através do Google Acadêmico, PubMed, por meio dos bancos de dados do Scientific Eletronic Library Online SCIELO. Foram utilizados os seguintes descritores: Cinomose, Sequelas de Cinomose, Células-Tronco, Tratamento, Cães.

Os artigos abordados na pesquisa compreendem a data de 1984 a 2022. Com a definição das palavras-chaves, busca das publicações e seleção dos artigos e trabalhos relevantes com o tema. Foi realizada uma leitura dos artigos científicos selecionados. Os artigos relacionados sobre o tema foram utilizados para contribuir com a discussão e o desenvolvimento do tema.

4. Desenvolvimento

4.1 Cinomose

A infecção pelo vírus da cinomose causa doença sistêmica em diversas espécies de carnívoros e pode envolver o trato respiratório e gastrointestinal, assim como o SNC (SUMMERS et al., 1984; KRAKOWKA et al, 1987; MARTELLA et al., 2008; SPTIZBARTH et al. 2012). A cinomose é considerada uma doença infecto contagiosa e multissistêmica que se caracteriza em fase respiratória, digestiva e neurológica. Os sinais são inespecíficos e tem características aguda a subaguda, incluindo manifestações gastrointestinais, respiratórias e neurológicas. O tratamento é sintomático e precisa ser avaliado durante a evolução.

O vírus é vulnerável a temperaturas baixas e tem o seu potencial infectante em período de meses ou até anos, mas se torna possível de destruir com o uso de detergentes e agentes de limpeza. O contágio acontece quando o animal absorve partículas virais que chegam ao epitélio do trato respiratório superior no período de 24h, multiplicando-se nos macrófagos teciduais, promovendo uma infecção nas tonsilas palatinas e nos linfonodos bronquiais. Segundo (CHRISMAN,1985), a difusão do vírus para o SNC ocorre entre o oitavo e nono dia após a infecção. Há variações na severidade e localização das lesões no Sistema Nervoso Central. A alta taxa de mortalidade nos cães com cinomose é leucoencefalite desmielinizante, sendo o estágio neurológico da patologia, onde ocorre a inflamação SNC, desmielinização e lesão axonal (LEMPP, C; SPITZBARTH, I; PUFF, P; 2014), podendo ser letal em poucos dias, desenvolver no período de semanas e torna-se letal, se consolidar sem novas implicações ou deixar sequelas (Figura I).

Figura I – Paciente antes e após o tratamento.



A. Paciente no início do tratamento apresentando tetraparesia espástica com ausência de propriocepção, mas consciente. **B.** Paciente 4 meses após o fim do tratamento apresentando recuperação total. Fonte: (DANTAS, 2019).

4.1.1 Epidemiologia

A cinomose é uma doença endêmica sendo considerada a maior causa de mortalidade no Brasil, tendo um impacto na economia local com estimativas de 147.5- 160.3 milhões de dólares anualmente com a terapia associada com os efeitos sistêmicos causados pelo VCC. A transmissão ocorre por contato direto através de aerossóis, alimentos ou objetos contaminados por secreções dos animais infectados, que podem eliminar o vírus através de secreções e excreções nasais, lacrimais, saliva, urina e fezes por vários meses. (CATROXO,2003). Estudos epidemiológicos e de prevalência realizados no Brasil, sugeriram que a cinomose é endêmica

em áreas urbanas de populações caninas (GOUVEIA et al., 1987). Não há discriminação baseada em sexo ou raça. Na maioria, ou em todos os casos de infecção, o vírus atinge o encéfalo, mesmo que o animal não apresente transtornos neurológicos (KRAKOWKA et al., 1987; SUMMERS et al., 1995). Isso indica que os casos de cinomose canina que progridem da forma sistêmica para nervosa, aparentemente o fazem em decorrência de falha do organismo animal em eliminar o vírus que invadiu o sistema nervoso central (SNC) (SUMMERS et al., 1995). Os animais infectados, tanto na forma sintomática quanto assintomática, são importantes na cadeia epidemiológica, como fonte de infecção para os animais susceptíveis (APPEL e SUMMERS, 1995).

4.1.2 Etiologia Patogenia

A infecção pelo VCC pode resultar em doença multissistêmica aguda ou subaguda, sendo altamente contagiosa. Com frequência, sinais clínicos neurológicos podem ocorrer durante a fase aguda da doença, ou após várias semanas ou meses (AMUDE et al., 2006). Os principais achados hematológicos observados em cães com cinomose são linfopenia, anemia arregenerativa e trombocitopenia (KRAKOWKA et al., 1985). Devido ao curso variável e imprevisível da doença, a duração da viremia e manifestações orgânicas diversas, o diagnóstico muitas vezes é incerto ou baseado em critérios clínicos. Para o diagnóstico de cinomose podem ser empregadas técnicas de ELISA, imunofluorescência, RT-PCR (PCR em tempo Real) (SILVA et al., 2005). A RT-PCR da camada leucocitária ou do sedimento urinário são os materiais biológicos mais sensíveis para a detecção do VCC. A infecção pelo VCC pode ser um desafio de diagnosticar porque muitas doenças podem causar sinais clínicos semelhantes à cinomose. O histórico de vacinação, os sinais clínicos e os testes laboratoriais apoiam o diagnóstico provável de infecção pelo VCC (KAPIL e YEARY, 2011).

4.1.3 Manifestações Clínicas

O período de incubação e tempo de surgimento dos sinais clínicos da cinomose aguda são de quatorze a dezoito dias, e seus indícios clínicos mais visíveis são corrimento nasal-ocular seroso, tosse seca ou produtiva, dispneia, estertores pulmonares (inicialmente, ocorre uma pneumonia intersticial como consequência do efeito viral e, posteriormente, manifesta-se uma broncopneumonia derivada de uma infecção bacteriana secundária), desidratação, vômito,

diarréia eventualmente sanguinolenta, perda de peso, lesões oftalmológicas (uveíte, neurite óptica e necrose da retina) e cegueira (HOSKINS, 2004; QUINN et al., 2005).

Os sinais mais evidentes são corrimento nasal-ocular seroso a mucopurulento causado por queratoconjuntivite seca e rinite, tosse seca ou produtiva, dispneia, estertores pulmonares (inicialmente, ocorre uma pneumonia intersticial como consequência do efeito viral e, posteriormente, manifesta-se uma broncopneumonia derivada de uma infecção bacteriana secundária), desidratação, vômito, diarréia eventualmente sanguinolenta, perda de peso, lesões oftalmológicas (uveíte, neurite óptica e necrose da retina) e cegueira (HOSKINS, 2004; QUINN et al., 2005). São observadas alterações nervosas como: vocalização, convulsões, movimentos de pedagem, andar em círculos, contrações involuntárias rítmicas dos músculos, resposta de medo, paralisia, parestesia, mioclonia, hipermetria, nistagmo, ataxia e cabeça pêndula. Nesta fase há um comprometimento muito grande do animal e a taxa de mortalidade pode chegar a 80%, os cães que conseguem sobreviver a esta fase, em sua maioria, irá apresentar sequelas, além de poder desenvolver a encefalite do cão velho ou encefalite multifocal. (DIAS et al, 2012; NASCIMENTO, 2009).

4.1.4 Diagnóstico

O diagnóstico ocorre com anamnese, exames físicos e laboratoriais. Nos exames laboratoriais, podem ser utilizadas amostras biológicas de sangue total, urina, leucócitos, fezes, saliva, secreção respiratória (AMUDE et al., 2007). Linfopenia, anemia, trombocitopenia, são achados mais comuns no hemograma de cães com cinomose (FENNER et al, 1993). A fase aguda, que aparece após a infecção quando os sintomas clínicos são mais claros, obtemos melhores resultados com o concentrado leucoplaquetário a citologia (esfregaço conjuntiva) e o exame de urina (GREENE et al, 2015). Na fase crônica, o cão pode apresentar sintomas mais brandos, havendo uma resposta imunológica no qual seria mais indicado a identificação do RNA viral através do PCR (Reação em cadeia da polimerase) tendo ele alta especificidade (BENTO et al., 2013).

4.1.5 Tratamento Convencional e Prevenção

Não existe um protocolo terapêutico específico antiviral contra a cinomose, faz o tratamento de suporte. Pode-se utilizar terapia com antimicrobianos de amplo espectro, em

decorrência das infecções bacterianas secundárias, expectorantes, broncodilatadores, antipiréticos, antieméticos, fluidoterapia, anticonvulsivantes quando há caso de convulsão, e corticosteroides para lesões neuronais e edema cerebral. Suplementação, alimentação regrada e protetores para estômago. Como profilaxia é recomendado a aplicação de vacinas atenuadas e polivalentes, visando a proteção contra leptospirose, parvovirose e hepatite infecciosa canina. Deve-se fazer a vacinação na oitava semana de vida, aplicando o reforço com mais duas doses após 3 a 4 semanas, depois da primeira aplicação.

4.2 Origem das células-tronco

As células-tronco estão presentes em todos os tecidos e são capazes de se diferenciar em diferentes tipos celulares. Seu potencial terapêutico é principalmente explicado pela produção de moléculas bioativas, que fornecem um microambiente regenerativo em tecidos lesionados (MARX et al., 2014). Tem crescente interesse o uso das mesmas na medicina regenerativa. O tratamento com células-tronco (CT) é uma forma de restaurar o funcionamento de tecidos e órgãos, protegendo a integridade celular ou reposição de células danificadas por células saudáveis regenerando e reparando o tecido (SOUZA, B; 2019).

As células-tronco originadas do tecido adiposo têm sido empregadas na Medicina Veterinária principalmente para lesões ósseas, tendíneas, ligamentares e articulares. Capazes de autorregular os fatores da cascata da inflamação, incluindo as citocinas pró-inflamatórias e fator de necrose tumoral. Estas células podem se diferenciar em tipo celular do sistema nervoso como: neurônios, oligodendrócitos e astrócitos, abrangendo o uso em doenças no SNC, como comprovado através de estudos. Sendo extraídas da medula óssea e espinhal, cordão umbilical, vasos sanguíneos, músculos esqueléticos e tecido adiposo (MARX et al., 2014).

A regeneração tecidual após a aplicação de células-tronco acontece através da liberação de citosinas e fatores tróficos no local da lesão. Elas são capazes de migrar e identificar o local lesionado por fatores quimiotáticos liberados pelo tecido. Acredita-se que elas possam liberar outras moléculas devido à resposta de estímulos recebidos (SCHWINDT et al., 2005). Podem ser usadas em várias aplicações terapêuticas podendo participar da regeneração tecidual, corrigir distúrbios hereditários e reduzir a inflamação crônica (MARX et al., 2014).

4.3. Os efeitos das células-tronco

As células-tronco mesenquimais (CTM) são caracterizadas por uma população de células que conseguem produzir qualquer tipo celular necessário através de reparação, como osteoblastos, condroblastos, hepatócitos, neurônios, células epiteliais, renais, cardíacas, dentre outras ou seja, gerar uma cópia idêntica a si mesma (PRANKE, 2004). Através dessas características seus efeitos e a alta capacidade de renovação e diferenciação, apresentam excelente potencial na terapia celular (DEL CARLO, 2005; SOARES et al., 2007; NAKAGE et al., 2009). Também possuindo capacidade imunomoduladora e de regeneração de tecidos lesados, as CTMs representam uma população celular heterogênea e altamente proliferativa com características de auto-renovação.

As CTMs também apresentam ação imunossupressora, são capazes de secretar uma variedade de citocinas pró e anti-inflamatórias e fatores de crescimento, que podem proporcionar a modulação da resposta inflamatória, o restabelecimento da vascularização, a reparação tecidual e a indução de células presentes nos tecidos a secretar substâncias que estimulam células indiferenciadas a realizarem o processo de reparação tecidual (MONTEIRO et al., 2010). 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, abrindo caminho para a passagem das células (GUGJOO et al., 2019).

O processo de quimiotaxia faz com que as CTMs introduzidas por via intravenosa migrem para a região do tecido lesionado, propiciando a ação terapêutica no local necessário. Embora o mecanismo ainda não esteja completamente elucidado, acredita-se que o tecido lesionado libere receptores específicos para quimiocinas e ligantes de forma a facilitar o recrutamento e adesão das CTMs à região lesionada (SANTOS et al., 2019).

No tratamento de neuropatias, a aplicação de CTs visa à recuperação de animais para ou tetraplégicos, com ou sem reflexos de micção e defecação. A terapia celular utilizando células-tronco adultas foi recentemente utilizada como uma modalidade terapêutica no Trauma Raquimedular (TRM). As CTMs produzem diversos fatores neurotróficos e são diferenciados em várias células neurais. Além disso, demonstram melhora na função motora em modelos de animais com TRM (KIM et al., 2016). No caso da cinomose, que em fase neurológica afeta os nervos cranianos, as células-tronco mesenquimais atuam na minimização das sequelas

decorrentes da sua degradação neurológica. Através de seu mecanismo de ação sobre as células do sistema nervoso (Figura II) atuando na diminuição da inflamação através da redução da infiltração de macrófagos, auxiliando na formação de novos vasos sanguíneos a partir dos já existentes e reduzindo a morte celular.

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, abrindo caminho para a passagem das células (GUGJOO et al., 2019). O processo de quimiotaxia faz com que as CTMs introduzidas por via intravenosa migrem para a região do tecido lesionado, propiciando a ação terapêutica no local necessário. Vale ressaltar ao conceito de células-tronco mesenquimais que por definição são consideradas células multipotentes não hematopoiéticas com propriedade de autorrenovação e capacidade de diferenciação em tecidos mesenquimais (REISER et al., 2005).

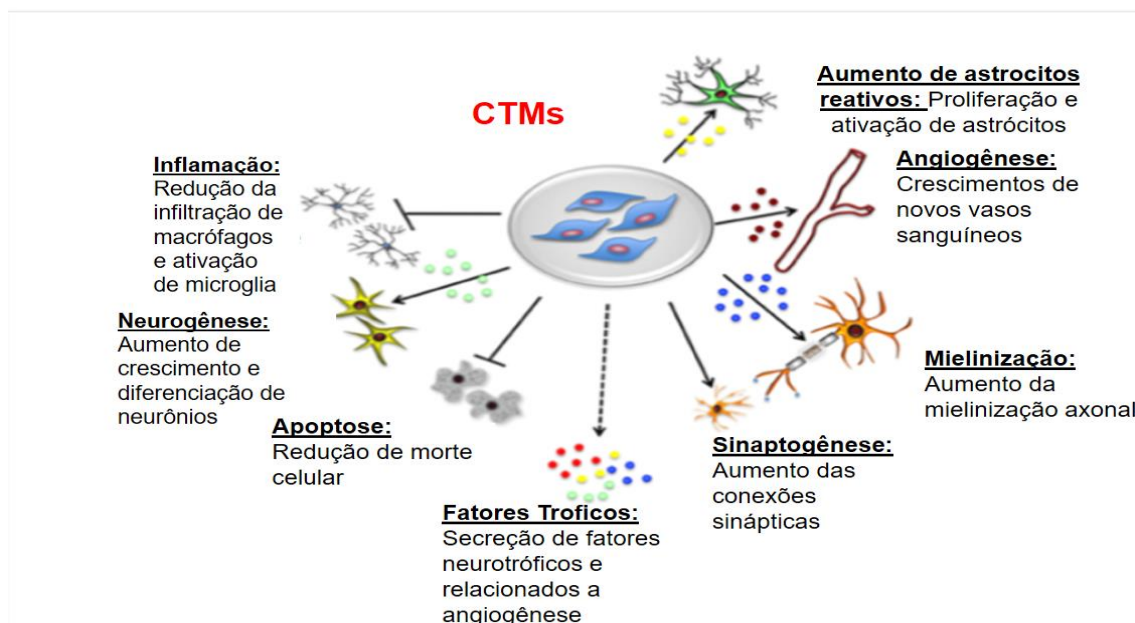


Figura II - Ação das células-tronco mesenquimais sobre as células do sistema nervoso. As CTM podem reduzir inflamação, aumentar o número de sinapses e reduzir apoptose na região da lesão. Podem também contribuir para o processo de angiogênese e mielinização de axônios. Fonte: (Adaptado de CASTILLO-MELENDZ et al., 2013).

4.4 Aplicação e Resultado.

O tratamento com CTMs pode ser realizado através de via de aplicação intravenosa (IV), por meio da veia cefálica por fácil difusão pelo organismo possibilidade de realizar mais de uma aplicação com efeitos colaterais mínimos e acesso menos invasivo, porém, há necessidade de um controle maior por esse meio de aplicação, por sua difusão ir para todos os locais que possuem inflamação e não destinado somente ao tratamento da cinomose. Podendo ocorrer também pelas vias intratecal, epidural, intra/peri-lesional. Estudos mostram que a via intra-arterial pode ser eficiente nos casos de isquemia cerebral, embora seja mais invasiva e não sendo muito utilizada na rotina de terapia celular. As vias intra/peri-lesional são ditas como eficientes por estarem mais perto da lesão. Embora ainda precise de mais pesquisas. (SANTOS et al., 2023).

No entanto, um estudo realizado por MONTEIRO (2017), com aplicação de células-tronco mesenquimais por via epidural em 30 animais com sequelas neurológicas relacionados a cinomose, divididos de acordo com o grau da lesão (grau I a grau V) demonstrou que a CT permitiu reduzir o grau da lesão em 43,3% dos animais tratados.

Em um estudo com 7 animais que tiveram sequelas neurológicas devido à cinomose, incluindo tetraplegia e convulsões, realizado por GOLÇALVES et al. (2018), observou que após 180 dias de tratamento com células-tronco, os animais obtiveram melhora significativa e os pacientes tetraplégicos voltaram com os movimentos dos membros SANTOS et al. (2015) relatam que quatro cães com sequelas neurológicas após a infecção foram tratados com células-tronco mesenquimais, obtidas de tecido adiposo subcutâneo, em que dois desses animais se recuperaram totalmente das mioclonias, e os quatro apresentaram melhora significativa na ataxia, sendo que um dos animais que apresentava tetraparesia recuperou todos os movimentos. 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.

Em um estudo realizado por MARQUES et al. (2016) com cães que apresentavam sequelas neurológicas decorrentes da cinomose com tempo médio entre 3 meses até 36 meses, foi observado que em animais que apresentaram mioclonias, ataxia vestibular e ataxia cerebelar, a terapia tinha baixa eficácia.

O resultado depende também do estado imunológico, idade, à cepa do vírus e ao tempo de persistência no organismo. Assim como as aplicações podem variar conforme a idade do animal. Como as CTM são células adultas encontradas em várias partes do organismo pode fazer regenerar grande parte de tecidos e órgãos, assim em alguns animais há melhora parcial dos sintomas e em outros a melhora é completa. Tornando o tratamento promissor dentro da Medicina Veterinária.

Existem laboratórios que trabalham com terapia de células tronco. Para isso, contam com tecnologia e biotecnologia animal, com controle de enfermidades dos doadores através de exames, PCR; manipulação correta e em ambiente limpo, controle de qualidade e contaminação, avaliação da viabilidade através de citometria de fluxo. (OMICS Biotecnologia, 2023).

5. Conclusão

O tratamento com células-tronco tem mostrado resultado promissor e crescente na Medicina Veterinária, sendo uma nova chance de ter uma melhoria na qualidade de vida dos animais acometidos por sequelas neurológicas decorrentes da cinomose. Podendo trazer melhora parcial ou total ao animal submetido ao tratamento.

No entanto, o sucesso da terapia depende de diversos fatores, assim se faz necessário maior acompanhamento dos animais e novas atualizações de pesquisa na área. A fim de que a capacidade de regeneração de órgãos e tecidos no tratamento celular, traga nova perspectiva terapêutica, redução dos sintomas neurológicos e bem-estar aos animais acometidos.

Referências

ALBUQUERQUE, A.R.; DREHMER, C.L.; SILVA, V.G. Cinomose Canina: Revisão de literatura. **Encontro Científico Cultural Interinstitucional**, Santo André, v.1, p. 223-226, 2013.

AMARAL, H. A. Detecção do vírus da cinomose pela técnica de RT-PCR em cães com sintomatologia neurológica. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) - **Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

AMUDE, A.M.; CARVALHO, G.A.; BALARIN, A.R.S.; ARIAS, M.V.B.; REIS, A.C.F.; ALFIERI A.A.; ALFIERI, A.F. Encefalomielite pelo vírus da cinomose canina em cães sem sinais sistêmicos da doença - estudos preliminares em três casos. **Clínica Veterinária**, São Paulo, v.60, p.60-66, 2006

ÁVILA, C. M. Revisão de literatura: Cinomose canina. **Universidade Federal de Uberlândia**, Uberlândia, 2021.

APPEL, M.J.G.; SUMMERS, B. A. Pathogenicity of morbilliviruses for terrestrial carnivores. **Veterinary Microbiology**, v. 44, p. 187-191, 1995

BALDOTTO, S.B. Efeitos da terapia com células estromais mesenquimais multipotentes em cães com encefalomielite pelo vírus da cinomose. **Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho**. Botucatu, 2019.

BARALDI, G.G.; BENTO, N. P.U.; KOBAYASHI, P. E; Uso de células-tronco no tratamento de sequelas neurológicas causadas pela cinomose. **Faculdade de Ensino Superior e Formação Integral – FAEF**. Garça, 2022.

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.

CATROXO, M. H. B. **Biológico**, v.65, n.1/2, p.1-2, jan./dez., São Paulo, 2003.

CASTILLO-MELENDEZ, M., Yawno, T., Jenkin, G., Miller, S.L., Stem cell therapy to protect and repair the developing brain: a review of mechanisms of action of cord blood and amnion epithelial derived cells. **Frontiers in Neuroscience**. 7:194, 2013.

CHRISMAN, C. L; SUMMERS et al, B. A. Cinomose canina: Revisão de Literatura **Medicina Veterinária (UFRPE)**, Recife, v.11, n.3(jul- set), p.162-171, 2017.

DANTAS,N.C. Tratamento com células tronco mesenquimais em cães com paresia como seqüela neurológica da infecção pelo vírus da cinomose. **Universidade de Brasília Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária-Brasília**, 2019.

DEL CARLO, R. J. Células-tronco - Células da esperança. **Revista do Conselho Federal de Medicina Veterinária**, v. 1, n. 35, p.60-8, 2005.

DIAS, M.B.M.C, LIMA, E.R, FUKAHORI , et al. **Cinomose canina: revisão de Literatura**. Medicina Veterinária, Recife, v.6, n.4, p.32-40, 2012. Disponível em: . Acesso em 19 nov de 2021.

FORTIER,L.A.; TRAVIS, A.J. Células-Tronco na Medicina Veterinária. **Stem Cell Research & Therapy**, v. 2, n. 1, 2011.

FREIRE, C.G.V.; MORAES, M.E. Cinomose Canina: Aspectos relacionados ao diagnóstico, tratamento e vacinação. **Pubvet Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.13, n.2, a263, p.1-8, Fev., 2019.

GONÇALVES,D.S.V.; GOMES,M.V.S.; GUTERRA,V.L.P.; LUCCHI,R.A.F.; MATHIAS,C.H ;MAESTRI,L.F.; .ARGÔLO,N.M.;MONTEIRO,B.S. Infusão de células-tronco mesenquimais para tratamento de sequelas neurológicas de caninos vírus da cinomose: um estudo clínico. **Genetics and Molecular Research**, 2018.

GOUVEIA, A. M. G.; MAGALHÃES, H. H.; RIBEIRO, A. L. Cinomose canina: ocorrência em animais vacinados e distribuição por faixa etária. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 39, n. 4, p. 539-545, 1987.

GREENE ,C.E.; SCHULTZ , R.D. Immunoprophylaxis, p.1069-1119. In: Greene C.E. (ed.),**Infectious Diseases of the Dog and Cat**. 3rd ed. Saunders Elsevier, St Louis, 2006, 1387p.

GUGJOO, M; AMARPAL, A; SHARMA, G. **Mesenchymal stem cell basic research and applications in dog medicine**. **J Cell Physiol**, [s. l.], v. 234, ed. 10, p. 16779- 16811, 20 fev. 2019.

HAMZÉ, A.L.; PACHECO, A.M.; BÉRGAMO,M., JUNIOR, O.P.; DOTTA, S.C.N. Células-Tronco na Medicina Veterinária. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, 2009.

HOSKINS, J.D.; ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Tratado de medicina interna veterinária: doenças do cão e do gato**. 5. ed.: Guanabara Koogan, Rio de Janeiro 2004.

KAPIL, S.; YEARY, T. J. Canine Distemper Spillover in domestic dogs from Urban Wildlife, 2011.

Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, v. 41, p.1069–1086, 2011.

KRAKOWKA, S.; AXTHELM, M.K.; JOHNSON, G.C. Canine distemper virus. In: OLSEN, R.G., KRAKOWKA, S., BLAKESLEE, J.R. (Ed.). **Comparative pathobiology of viral diseases**. Boca Raton: CRC, p.137-164, 1985.

LEMPP, C.; SPITZBARTH, I.; PUFF, C. et al. Células-tronco mesenquimais em cães com leucoencefalite desmielinizante como modelo experimental de esclerose múltipla. *UNESP*, v. 5, e. 6, p. 2571-2601, jun. 2019.

MACHADO, R.P. Células-tronco no tratamento de animais com sequelas neurológicas ocasionadas pela cinomose. **Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos**. Gama- DF, 2019.

MARTELLA, V.; ELIA, G.; BUONAVOGLIA, C. Canine distemper virus. **Vet Clin Sma Ani**, 2008.

MARTINS, D.B.; LOPES, S.T.A.; FRANÇA, R.T. Cinomose Canina: Revisão de literatura. **Departamento de Clínica de Pequenos Animais, Laboratório de Patologia Clínica Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria**, v.3, n.2, p.68-76, 2009.

MARX, C.; SILVEIRA, M.D.; ISABEL SELBACH, I.; SILVA, A.S. BRAGA, L.M.G.M.; CAMASSOLA, M.; NARDI, N.B. **Acupoint Injection of Autologous Stromal Vascular Fraction and Allogeneic Adipose-Derived Stem Cells to Treat Hip Dysplasia in Dogs**, *Stem Cell Int*, 2014

MONTEIRO, B.A. Efeitos da terapia com células tronco mesenquimais em afecções do sistema nervoso de cães. **Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita**. Botucatu, 2017.

NASCIMENTO, D. N. S. Cinomose canina: revisão de literatura. **Universidade Federal Rural do Semi Árido**, Pará, 2009.

PAIM, L. L. P.; COSTA.P.M.J ;CONSUL.M.P. Atualidades no uso de células-tronco para o tratamento de sequelas neurológicas decorrentes da cinomose canina. Pubvet **Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.16, n.05, 2022.

PRANKE,P. A importância de discutir o uso de células-tronco embrionárias para fins terapêuticos. **Cienc.Cult**, vol.56, p.33-38, Set.,2004.

PINHEIRO,O.A. 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. **Universidade de São Paulo**. São Paulo, 2014.

PINHEIRO, A.O.; CARDOSO, M.T.; VIDANE, A.S.; CASALS, J.B.; PASSARELLI, D.; ALENCAR, A.L.; SOUZA, R.L.; FANTINATO, P.; OLIVEIRA, V.C.; LARA, V.M.; AMBRÓSIO, C.E. Resultados controversos da terapia com células-tronco mesenquimais na fase aguda da doença da cinomose canina. **Genet Mol Res**, 2016.

QUINN. P. J. et al. Microbiologia veterinária e doenças infecciosas. **São Paulo: Artmed**, 2005.

SANTOS,A.L.;QUEIROZ,L.M.V.;OLIVEIRA,L.G.A.;MALARD,P.F;GEORGES,J.;XAVIER,M.C. Tratamento com células-tronco mesenquimais de cães apresentando sequela neurológica decorrente de cinomose: relato de caso. **Universidade Católica Dom Bosco,S INOVA- Instituto salesiano de células-tronco e terapia celular; BIO CELL; MOFA Global- Department of Embryology & Stem Cell Technology**.2019.

SILVA, M. V. M.; NOGUEIRA, J. L. Terapia celular: revisão de literatura. **Revista científica de Medicina Veterinária**, São Paulo, v. 8, n.15, 2010.

SPITZBARTH, W. BAUMGÄRTNER, A. BEINEKE. The role of pro- and anti inflammatory cytokines in the pathogenesis of spontaneous canine CNS diseases. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, 2012.

SUMMERS, B.A.; CUMMINGS, J.F.; LAHUNTA, A. Inflammatory diseases of the nervous system. In: **Veterinary Neuropathology**. Saint Louis: Mosby, vol.13, Pages 167-178, August, 1998.