

Atualidades no uso de células-tronco para o tratamento de sequelas neurológicas decorrentes da cinomose canina

Luísa Lovato Paim^{1*}, Júlia Mariano Peters Costa², Priscilla Machado Consul³

¹Bacharelanda em Medicina Veterinária pela Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria – RS, Brasil.

²Médica Veterinária, Clínica Ortotec.vet, setor de Ortopedia e Neurologia, Brasília – DF, Brasil

³Médica Veterinária, Porto Alegre – RS, Brasil.

*Autor para correspondência E-mail: luisapaim1@gmail.com

Resumo. A cinomose é uma doença infectocontagiosa que acomete animais da ordem Carnívora, sendo o cão o principal reservatório da doença. O Vírus da Cinomose Canina (CVD) causa uma doença de alta morbidade e mortalidade, que pode afetar cães de qualquer idade, raça ou sexo. Quando a resposta imune do indivíduo é insuficiente, o vírus pode persistir por anos nos tecidos, inclusive no sistema nervoso central (SNC). A principal lesão decorrente desta infecção no SNC é a desmielinização e, por isso, mesmo após a recuperação do paciente do quadro agudo da doença, o paciente pode permanecer com sinais clínicos compulsivos. Atualmente são estudadas diversas técnicas para melhorar a qualidade de vida dos animais acometidos com esta infecção, sendo que uma das técnicas em destaque é o uso de células-tronco para o tratamento das sequelas neurológicas da cinomose, que atua por meio da reparação tecidual. Portanto, o objetivo desta revisão de literatura é compilar os principais achados sobre o uso de células-tronco em cães com histórico de cinomose, sua aplicabilidade e eficácia, considerando os avanços recentes em conhecimentos sobre neuroregeneração.

Palavras-chave: Células mononucleares, desmielinização, neuroregeneração

Updates on the use of stem cells for the treatment of neurological sequelae resulting from canine distemper

Abstract. Distemper is an infectious disease that affects animals of the Carnivorous order, with the dog being the main reservoir of the disease. Canine Distemper Virus (CVD) causes a disease of high morbidity and mortality, which can affect dogs of any age, breed or sex. When an individual's immune response is insufficient, the virus can persist for years in tissues, including the central nervous system (CNS). The main injury resulting from this infection in the CNS is demyelination and, therefore, even after the patient recovers from the acute episode of the disease, the patient may remain with compulsive clinical signs. Several techniques are currently being studied to improve the quality of life of animals affected with this infection, and one of the highlighted techniques is the use of stem cells to treat the neurological sequelae of distemper, which acts through tissue repair. Therefore, the aim of this literature review is to compile the main findings on the use of stem cells in dogs with a history of distemper, its applicability and effectiveness, considering recent advances in knowledge about neuroregeneration.

Keywords: Mononuclear cells, demyelination, neuroregeneration

Introdução

A cinomose é uma doença enzoótica de distribuição mundial, causada pelo Vírus da Cinomose Canina (CDV), pertencente à família *Paramyxoviridae*, gênero *Morbilivirus*. A transmissão do vírus ocorre por meio de contato direto entre animais infectados e saudáveis, secreções, fômites e por contaminação de ambiente hospitalar ([Flores, 2012](#); [Martella et al., 2008](#)).

Ao ser disseminado para o sistema nervoso central (SNC), o CDV invade a substância branca cerebelar e perivascular, trato óptico e medula espinhal ([Headley et al., 2012](#); [Vandeveldel & Zurbriggen, 2005](#)). Ao entrar pelo parênquima cerebral, há deposição no espaço perivascular, principalmente em células epiteliais do plexo coroide do quarto ventrículo, podendo invadir o líquido-cefalorraquidiano ([Vandeveldel & Zurbriggen, 2005](#)). Outra consequência frequente é a destruição da bainha de mielina, que pode ocorrer em diversas regiões do SNC, e está ligada à excessiva replicação viral em células da glia localizadas na substância branca ([Headley et al., 2012](#)).

As consequências neurológicas da cinomose são: alterações comportamentais, crises epiléticas, perda da visão, sinais cerebelares (ataxia, hipermetria), sinais vestibulares (desequilíbrio, desvio de cabeça, nistagmo, deambulação em círculos), paraparesia ou tetraparesia com ataxia sensorial, atrofia muscular, mioclonias (causadas por lesão nos núcleos basais ou relacionadas à hiperexcitabilidade dos neurônios motores inferiores) e hiperestesia ([Brito et al., 2010](#); [Silva Júnior et al., 2009](#)). Atualmente, não existe tratamento específico para a doença e a terapêutica consiste em tratar os sinais clínicos e oferecer suporte ([Barros & Albuquerque, 2020](#); [Catroxo, 2003](#); [Nascimento, 2009](#)).

Visto que, em aproximadamente 30% dos casos, os animais que se recuperam da cinomose desenvolvem sequelas neurológicas ([Brito et al., 2010](#)), diversas técnicas inovadoras vêm sendo estudadas para melhorar a qualidade de vida dos animais acometidos. Uma das técnicas em destaque é o uso de células-tronco para o tratamento das sequelas. Portanto, realizou-se uma revisão da literatura acerca do uso de células-tronco em cães, sua aplicabilidade e eficácia, considerando os avanços recentes em conhecimentos sobre neuroregeneração.

Tratamento com células-tronco

Nos últimos anos vem se difundindo conhecimento sobre o uso de células-tronco no tratamento de doenças humanas e animais que afetam o sistema nervoso. Seu mecanismo de ação consiste em atuar na reparação tecidual por meio de modulação da resposta imune, ativação de células endógenas progenitoras e secreção de diversos fatores anti-inflamatórios ([Brito et al., 2010](#); [Bydlowski et al., 2009](#); [Gugjoo et al., 2019](#); [Spees et al., 2016](#)).

As células-tronco mesenquimais (CTM) são bastante estudadas para este fim por serem indiferenciadas, com potencial de originar diversos outros tipos celulares. Estas células possuem capacidade imunomoduladora e 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](#)). Estudos têm demonstrado que as células-tronco podem adquirir tanto a morfologia, como a funcionalidade das células danificadas ao serem introduzidas, resultando na regeneração do tecido lesionado ([Tanna & Sachan, 2014](#)).

No caso de doenças que afetam o SNC, como a cinomose, as CTMs conseguem ultrapassar a barreira hematoencefálica através do mecanismo de diapedese. Também se acredita em uma facilidade em alcançar o alvo no SNC devido à ruptura da barreira hematoencefálica que o CDV promove, abrindo caminho para a passagem das células ([Brito et al., 2010](#); [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](#)).

As CTMs podem ser de natureza embrionária ou adulta, podendo ser classificadas também quanto a sua capacidade de diferenciação em totipotentes, pluripotentes, oligopotentes ou unipotentes. Embora tenham sido isoladas inicialmente a partir da medula óssea, atualmente há técnicas de obtenção de células-tronco a partir de diferentes origens, como cordão umbilical, placenta, líquido amniótico, pulmão, fígado, pâncreas, músculo esquelético, córnea, retina, tecido adiposo, polpa dentária, dentre outras (Meirelles et al., 2006).

Monteiro et al. (2010) descrevem que trinta animais com sequelas relacionadas à cinomose foram tratados com células-tronco mesenquimais e os resultados demonstraram diminuição do grau de lesão em 43,3%. Da mesma forma, 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. Assim como os citados, existem diversos trabalhos que mostram uma recuperação neurológica satisfatória de cães com infecção recente. Entretanto, cães com cinomose crônica podem melhorar por um curto período e voltar a apresentar os mesmos sinais pré-tratamento. É evidenciado que os animais começam a responder ao tratamento em momentos diferentes, reforçando que a infecção e a recuperação estão relacionadas à idade, estado imunológico, à cepa do vírus e ao tempo de persistência deste no organismo (Vandeveldt & Zurbriggen, 2005; Silva Júnior et al., 2009).

Notou-se que cães mais jovens apresentaram melhora significativa entre a primeira e a segunda aplicação de células-tronco. Já pacientes mais velhos apresentaram o resultado desejado após a terceira aplicação de CTMs, sendo sugerido uma quarta. A diferença de velocidade de resposta pode estar relacionada à imunidade mais responsiva em animais mais jovens, e à cronicidade, onde há maior degeneração das estruturas afetadas (Brito et al., 2010).

Considerações finais

Considerando a importância clínica da cinomose e a diminuição da qualidade de vida dos animais acometidos que desenvolvem sequelas neurológicas, nota-se a necessidade de mais pesquisas em técnicas que reduzam esses efeitos, incluindo o uso de células-tronco. Até o presente momento, o uso terapêutico de células-tronco mesenquimais se mostrou seguro e promissor, quando aplicadas de forma sistêmica, no tratamento das sequelas. Seus efeitos terapêuticos dependem de diversos fatores, como características da doença e do paciente, e não foram eficazes em 100% dos casos, porém a maior parte da literatura revisada demonstrou resultados positivos após o tratamento, proporcionando mais qualidade de vida para os cães que vivem com as sequelas da cinomose.

Referências bibliográficas

- Barros, A. A., & Albuquerque, K. D. (2020). Cinomose canina: Conhecimento populacional do município de Guarulhos. *Revista Saúde-UNG-Ser*, 13(2 ESP), 70.
- Brito, H. F. V., Corat, M. A. F., Santos, M. R., Gilioli, R., Passos, L. A. C., Lancellotti, M., Ferreira, F., & Min, L. L. (2010). 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-Pequenos Animais e Animais de Estimação*, 8(24), 27–29.
- Bydlowski, S. P., Debes, A. A., Maselli, L. M. F., & Janz, F. L. (2009). Biological characteristics of mesenchymal stem cells. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 31(Sup. 1), 25–35. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842009005000038>.
- Catrox, M. H. B. (2003). Cinomose canina. *Arquivo Do Instituto Biológico de São Paulo*, 65(1/2), 1–2.
- Flores, E. F. (2012). *Virologia veterinária*. Universidade Federal de Santa Maria.
- Gugjoo, M. B., Amarpal, A., & Sharma, G. T. (2019). Mesenchymal stem cell basic research and applications in dog medicine. *Journal of Cellular Physiology*, 234(10), 16779–16811. <https://doi.org/10.1002/jcp.28348>.
- Headley, S. A., Amude, A. M., Alfieri, A. F., Bracarense, A. P., & Alfieri, A. A. (2012). Epidemiological features and the neuropathological manifestations of canine distemper virus-induced infections in Brazil: a review. *Semina: Ciências Agrárias*, 33(5), 1945–1978.

- Martella, V., Elia, G., & Buonavoglia, C. (2008). Canine distemper virus. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 38(4), 787–797. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2008.02.007>.
- Meirelles, L. S., Chagastelles, P. C., & Nardi, N. B. (2006). Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. *Journal of Cell Science*, 119(11), 2204–2213. <https://doi.org/10.1242/jcs.02932>.
- Monteiro, B. S., Argolo Neto, N. M., & Del Carlo, R. J. (2010). Células-tronco mesenquimais. *Ciência Rural*, 40, 238–245. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782010000100040>.
- Nascimento, D. N. S. (2009). *Cinomose Canina—Revisão de Literatura* (pp. 1–34).
- Santos, A. L., Queiroz, L. M. V, Oliveira, L. G. A., Malard, P. F., Georges, J. A. O., & Xavier, M. C. (2015). *Tratamento com células-tronco mesenquimais de cães apresentando sequela neurológica decorrente da cinomose - Relato de caso*.
- Santos, E. J. C., Winck, C. P., Alves, C. A. M., & Fernandes, R. A. (2019). Células-tronco mesenquimais alogênicas no tratamento de sequelas neurológicas de cinomose canina. *Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação*, 49(3), 32–40.
- Silva Júnior, F. C., Odongo, F. C. A., & Dullely, F. L. (2009). Hematopoietic stem cells: uses and perspectives. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 31(1), 53–58. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842009005000032>.
- Spees, J. L., Lee, R. H., & Gregory, C. A. (2016). Mechanisms of mesenchymal stem/stromal cell function. *Stem Cell Research & Therapy*, 7(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s13287-016-0363-7>.
- Tanna, T., & Sachan, V. (2014). Mesenchymal stem cells: potential in treatment of neurodegenerative diseases. *Current Stem Cell Research & Therapy*, 9(6), 513–521. <https://doi.org/10.2174/1574888x09666140923101110>.
- Vandeveldel, M., & Zurbriggen, A. (2005). Demyelination in canine distemper virus infection: a review. *Acta Neuropathologica*, 109(1), 56–68. <https://doi.org/10.1007/s00401-004-0958-4>.

Histórico do artigo:**Recebido:** 26 de fevereiro de 2021**Aprovado:** 6 de abril de 2022**Artigo disponível online:** 18 de maio de 2022**Licenciamento:** Este artigo é publicado na modalidade Acesso Aberto sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 (CC-BY 4.0), a qual permite uso irrestrito, distribuição, reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte sejam devidamente creditados