

Aplicação de células tronco no tratamento de alterações neurológicas pós-cinomose, revisão de literatura

Maria Fernanda Tofolli Ramos¹, (*Orcid 0009-0004-2769-8186*)
Victor Hugo Torrubia Ferreira², (*Orcid 0009-0004-7877-3262*)
Leslie Maria Domingues³, (*Orcid 0000-0001-8699-3151*)

¹Graduando do Curso Superior de Medicina Veterinária do Centro Universitário N. Sra. Do Patrocínio Campus Salto -SP. e-mail: mariafernanda.ramos15@gmail.com

²Graduando do Curso Superior de Medicina Veterinária do Centro Universitário N. Sra. Do Patrocínio Campus Salto -SP. e-mail: vh_torrubia28@hotmail.com

³Docente do Curso Superior de Medicina Veterinária do Centro Universitário N. Sra. Do Patrocínio Campus Salto -SP. Mestre em Medicina Veterinária (Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho), doutorado em Cirurgia Veterinária (Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho) e pós-doutorado em Cirurgia Veterinária (Universidade de São Paulo). e-mail: leslie.domingues@ceunsp.edu.br.

Resumo

A cinomose é uma doença infectocontagiosa causada por um vírus, que afeta cães de todas as idades, especialmente aqueles não vacinados ou sem reforço vacinal anual. A doença apresenta elevada mortalidade, com sintomatologia em fases, sendo a neurológica a mais crítica e frequentemente irreversível. Estudos recentes indicam que o uso de células-tronco, em particular as células-tronco mesenquimais (CTM), tem mostrado resultados promissores na regeneração do tecido nervoso, contribuindo para a recuperação do paciente e redução da mortalidade. Os tratamentos convencionais, embora úteis, muitas vezes não conseguem revertir completamente os danos neurológicos, o que tem impulsionado a busca por terapias alternativas, como o uso de CTM. Essas células possuem propriedades regenerativas e imunomoduladoras que auxiliam na recuperação dos tecidos danificados e na diminuição da inflamação. A combinação dessa terapia com tratamentos complementares, como fisioterapia e acupuntura, pode potencializar a recuperação. O objetivo deste trabalho é revisar a literatura sobre o uso de CTM no tratamento das sequelas neurológicas da cinomose, visando melhorar a expectativa e a qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Vírus, medula óssea, doença, cães, terapia

Application of stem cells in the treatment of neurological alterations post-distemper: a literature review

Abstract

Distemper is an infectious disease caused by a virus, affecting dogs of all ages, especially those unvaccinated or lacking annual booster shots. The disease has a high mortality rate, with symptoms appearing in phases, with the neurological phase being the most critical and often irreversible. Recent studies indicate that the use of stem cells, particularly mesenchymal stem cells (MSCs), has shown promising results in nervous tissue regeneration, aiding in patient recovery and reducing mortality. Conventional treatments, though helpful, often fail to fully reverse neurological damage, which has driven the search for alternative therapies, such as the use of MSCs. These cells possess regenerative and immunomodulatory properties, assisting in the recovery of damaged tissues and reducing inflammation. The combination of this therapy with complementary treatments, such as physical therapy and acupuncture, may enhance recovery. The aim of this study is to review

the literature on the use of MSCs in the treatment of neurological sequelae of distemper, with the goal of improving patient life expectancy and quality of life.

Keywords: Virus, bone marrow, disease, dogs, therapy

Introdução

A cinomose é uma doença viral altamente contagiosa, causada pelo Vírus da Cinomose Canina (CDV), pertencente à família *Paramyxoviridae*, gênero *Morbilivirus*. Sua transmissão ocorre principalmente através de contato direto com secreções de cães infectados, como secreções nasais e salivares, bem como por fômites e ambientes contaminados, incluindo locais hospitalares (DE ARAUJO, 2024).

O vírus afeta múltiplos sistemas, mas um dos impactos mais graves ocorre quando ele invade o sistema nervoso central (SNC). O Vírus da Cinomose Canina (CDV) penetra a substância branca do cérebro e medula espinhal, especialmente nas regiões perivasculares e no plexo coroide, podendo atingir o líquido cefalorraquidiano. Essa invasão causa destruição da bainha de mielina, que é fundamental para a condução dos impulsos nervosos e resulta em sintomas neurológicos graves (mioclonias, ataxia e paraparesia), logo os tratamentos convencionais não revertem completamente os sintomas neurológicos da cinomose, levando ao desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas. Dentre essas, as terapias de reabilitação vêm ganhando destaque, sendo o uso de células-tronco (CT) uma alternativa promissora para mitigar os sinais clínicos neurológicos (CHANDRA, 2022).

A história das células-tronco (CT) surgiu no início da década de 1960, com experimentos em camundongos que receberam transplantes de medula óssea, revelando suas colônias. Entre os anos 1970 e 1980, estudos avançaram e demonstraram a capacidade de autorrenovação e diferenciação dessas células, consolidando seu potencial terapêutico (BARALDI et al., 2022).

Para melhorar o prognóstico dos cães com sequelas neurológicas, o uso de células-tronco mesenquimais (CTM) tem sido investigado como uma abordagem terapêutica inovadora. Essas células possuem propriedades regenerativas e imunomoduladoras que ajuda na recuperação de tecidos nervosos danificados e, por mais que seja rara a reversão total dos sintomas neurológicos, seu uso tem mostrado melhorias na qualidade de vida dos pacientes, auxiliando na regeneração tecidual e

redução de processos inflamatórios (BARALDI et al., 2022). O potencial dessa terapia varia conforme a extensão da lesão, carga viral e outras terapias complementares, como fisioterapia e acupuntura, que auxiliam na manutenção da função motora (DIETRICH, 2022).

O objetivo deste trabalho é realizar a revisão da literatura, sobre a utilização das células troncos no tratamento de sequelas neurológicas causadas pela cinomose canina, com o objetivo de prolongar a expectativa e qualidade de vida dos pacientes.

Metodologia

O estudo foi realizado por meio de uma pesquisa teórica descritiva, com análise documental sobre o uso de células-tronco no tratamento de sequelas neurológicas causadas pela cinomose canina. Foram consultadas fontes como artigos científicos e periódicos especializados, utilizando bancos de dados como Google Acadêmico, PubMed e SCIELO.

Os descritores utilizados foram "Cinomose", "Sequelas de Cinomose", "Células-Tronco", "Tratamento" e "Cães".

Os artigos selecionados datam de 2019 a 2024, e foram usados para embasar a discussão e desenvolvimento do trabalho, com base na literatura científica, afim de realizar uma revisão literária e atualizar os conhecimentos sobre o tema abordado.

Comentado [CdM1]: Não aparece o que é. Um caracter desconhecido

Revisão de Literatura

A cinomose é uma enfermidade infectocontagiosa causada por *Morbilillivirus*, um vírus pertencente à família *Paramyxoviridae* e acomete animais em todas as fases da vida, sendo eles imunossuprimidos ou nenhuma proteção imune, principalmente filhotes entre 3 e 6 meses de idade devido à queda de anticorpos adquiridos pelo colostro. A gravidade, extensão e evolução do quadro da doença são definidas pela cepa infectante, condições do ambiente e estado imune do animal (BARALDI, 2022).

A enfermidade pode se manifestar de forma aguda, subaguda ou crônica, apresentando sintomas variados que podem afetar a epiderme, trato gastrointestinal, conjuntiva, sistema respiratório e, principalmente, o sistema nervoso. O comprometimento cerebral ocasiona processos degenerativos, como

desmielinização pela resposta imune falha do organismo e/ou inflamatórios no sistema nervoso central (SNC), manifestando paraplegia, aumento da sensibilidade, tremores, movimentos em círculos, convulsões e contrações musculares involuntárias, até futuro óbito pela extensão da lesão levantando a infecções bacterianas secundárias (DE ARAUJO, 2024).

Após a exposição do cão ao vírus, em 24h ocorre a replicação inicial nos macrófagos teciduais, espalhando-se nas células pelos linfócitos locais, tonsilas e linfonodos faríngeos e brônquicos via circulação linfática. Em 2 a 4 dias, a carga viral se concentra nas tonsilas, linfonodos retrofaríngeos e brônquicos, baço, tecidos linfáticos do estômago e intestino delgado, linfonodos mesentéricos e células hepáticas, podendo causar febre devido à intensa proliferação (SILVA, 2021).

A transmissão depende da localização do patógeno e células envolvidas, podendo alcançar o parênquima cerebral por vasos finos e depositar-se nos espaços perivasculares e nos neurônios. Pela circulação sistêmica, o vírus atinge o plexo, entrando no líquido cerebrospinal e afetando estruturas periventriculares e subpiaias, como nervo óptico, velo medular rostral, pedúnculos cerebelares e medula espinhal (MESQUITA, 2024).

Na fase aguda, o vírus gera lesões multifocais no SNC, linfopenia, encefalite, poliencefalite e polioencefalomalacia. A presença do patógeno eleva as interleucinas-8 e as células CD8+ que combatem células virais (PAIM, 2022). O vírus inibe funções de micróglia e astróglia, levando à disfunção dos oligodendrócitos, destruição de mielina e falha na comunicação neuronal, promovendo infecções até polioencefalomalacia. A encefalite libera radicais livres, causando destruição de mielina e morte celular (apoptose). Na fase crônica, ocorre hiperplasia astrocitária e proliferação microglial no SNC sem inflamações (LOPES, 2023).

O vírus da cinomose possui simetria helicoidal, com dimensões de 150 a 250 nanômetros e 2.130 capsômeros. Com genoma de RNA fita simples, o vírus possui 6.400 nucleotídeos e três nucleotídeos por capsômero. Os genes virais alteram a atividade das organelas da célula hospedeira. A multiplicação ocorre por lise celular: células infectadas rompem-se e morrem, permitindo que o vírus se espalhe e reinicie o ciclo (BARALDI, 2022).

As alterações clínicas variam da cepa infectante e do estado imune do animal. Quando acometido o sistema nervoso central (SNC), sinais neurológicos na fase

aguda ou crônica incluem: apatia, ataxia, paraplegia, tetraplegia, atrofia muscular, hiperestesia, mioclonia, tremor, incontinência, convulsões, coma entre outros, sendo frequentes deambulação e convulsões (MACHADO, 2019). Animais imunossuprimidos os sintomas são mais acentuados e graves e o SNC é acometido. O nível da gravidade pode causar uma infecção generalizada fatal. Já animais com imunidade moderada os sinais podem ser menores, pela carga viral assentar à medida que a titulação de anticorpos aumenta nos tecidos bloqueando a disseminação intercelular (LOPES, 2023).

De acordo com Madruga (2020), o tratamento da cinomose canina é realizado conforme a sintomatologia presente, muitas vezes sem eficácia por progressão rápida da doença e acometimento neurológico com danos irreparáveis. Mesmo as células do sistema nervoso central (SNC) com capacidade de regeneração, não voltam sua função. Para aprimorar a qualidade de vida do animal é possível utilizar além de antibióticos e anticonvulsivantes, o tratamento com células-tronco que tem sido amplamente aplicado no tratamento de sequelas neurológicas decorrentes da cinomose com resultados positivos.

Nos últimos anos, estudos avançados demonstraram que o tratamento com células-tronco (CT) em lesões celulares tem sido usado como complemento terapêutico, além do tratamento convencional, devido à baixa eficácia da técnica usual, que reduz a qualidade de vida do animal e leva à eutanásia. Assim, a aplicação de CT em manifestações neurológicas de cães com cinomose mostrou efeitos positivos, com resultados significativos de autorrenovação, produção e diferenciação em vários tipos celulares por mitose (VOGA, 2020).

A recuperação do tecido lesionado por células-tronco ocorre pela liberação de moléculas que previnem a apoptose, atraem células próximas, modulam inflamações locais e do sistema imune e promovem reparo tecidual, restaurando suas funções. As CTs sofrem quimiotaxia em resposta à inflamação, liberando interleucinas e citocinas anti-inflamatórias que estimulam a diferenciação das células-tronco nas células locais, inclusive em neurônios, oligodendrócitos e astrócitos (MENDES, 2023).

As células-tronco estão presentes nos tecidos dos animais e dividem-se em células-tronco embrionárias e adultas (ou mesenquimais). Células-tronco embrionárias são pluripotentes, originadas do embrião e capazes de produzir todos os tecidos, exceto anexos embrionários, com potencial de multiplicação indefinida

e proliferação in vitro, em meio nutritivo controlado para diferenciação. Em contrapartida, as células-tronco adultas são multipotentes e atuam na reparação, homeostase e comunicação celular, ajudando na recuperação de outros tipos celulares sem uso de embriões, evitando barreiras éticas e legais relacionadas a eles (CHANDRA, 2022).

Os tecidos mesenquimais encontram-se na maioria dos órgãos, incluindo tecido ósseo, adiposo, nervoso, cordão umbilical, músculos, pele, polpa dentária e parênquimas, facilitando seu cultivo e aplicação (HUANG, 2020).

Para a regeneração dos tecidos lesados, as células-tronco adultas englobam várias ações, com início na ação autócrina que se diferenciam de células indiferenciadas em células especializadas por estímulos bioquímicos in vivo ou in vitro. O estímulo in vivo ocorre naturalmente do organismo pelas células intrínsecas do tecido que secretam fatores de crescimento, já o estímulo in vitro, ocorre artificialmente por suplementos e o meio de cultivo. Outro processo é a transdiferenciação, uma habilidade da célula de uma linhagem embrionária se transformar de forma natural em outra linhagem: endoderma, mesoderma ou ectoderma. A fusão celular, próximo processo, assume a função genética da célula alvo pela união com células adultas gerando nova funcionalidade às células e ao tecido no geral (MENDES, 2023; PAIM, 2022).

De ação parácrina, as células-tronco mesenquimais (CTM) estimulam células próximas de outros tecidos e liberam citocinas (TNF- α e IL-1) que secretam biomoléculas para recuperar tecidos danificados, interleucinas (IL-1RA, IL-6) e fatores de crescimento (VEGF, IGF-1 e FGF-2) para construção de novos tecidos. Em geral, essas moléculas promovem proliferação e migração de células precursoras e das próprias CTM até a lesão (ALMEIDA, 2022; PINHEIRO, 2019).

A ação imunomoduladora inclui atividades imunossupressora e anti-inflamatória, reduzindo citocinas pró-inflamatórias, controlando o microambiente e auxiliando na restauração (MACHADO, 2019; PINHEIRO, 2019). As CTM também secretam interleucinas anti-inflamatórias (IL-4, IL-10 e IL-13), regulando a lesão tecidual. Os macrófagos M2, ativados, produzem IL-10 e o marcador CD206, fagocitando e reparando tecidos, enquanto reduzem IL-12, TNF- α , CD86 e MHCII nos macrófagos, diminuindo a resposta imunológica. Os neutrófilos também são inibidos pelas CTM no processo microbicida oxidativo (MENDES,

2023; VOGA, 2020). Além disso, mastócitos são regulados pelas CTM, que inibem citocinas e histamina, diminuindo o TNF- α (PEREIRA, 2024; SANTOS, 2019).

As células T e B imunossupressoras também desempenham papéis no sistema imune; as células T CD4+ produzem citocinas e as CD8+ produzem grânulos citotóxicos. As células B produzem anticorpos e ativam outras células imunes, provocando expansão vascular (VOGA, 2020; SANTOS, 2019; MONTEIRO, 2019).

As células-tronco mesenquimais (CTM) têm ação antifibrótica, prevenindo fibrose por meio de fibroblastos e células de defesa que secretam FGF e HGF, embora a ação completa ainda seja pouco compreendida, podendo causar excesso de tecido fibroso (PAIM, 2022).

A ação angiogênica das CTM envolve a secreção de fatores para formação de novos vasos, como VEGF, FGF, HGF-1, SDF-1 e angiopoietina, promovendo o desenvolvimento de vasos colaterais e aumentando a densidade capilar em tecidos isquêmicos e infarto do miocárdio (LOPES, 2023).

A obtenção e cultivo das CTM são de cães doadores saudáveis por aspirado da medula óssea, sendo tanto os doadores quanto receptores avaliados clinicamente por exame físico geral e exame neurológico completo para aprovação e seu isolamento deve ser separado por gradiente de concentração (BALDOTTO, 2019; SILVA 2021). A aplicação das CTM é feita mais próxima ao local da lesão, pois favorece o resultado terapêutico (CHANDRA, 2022).

As etapas para o transplante das CTM são classificadas em descongelamento, lavagem e ressuspensão em solução salina e transplantadas com dose celular dependentes do peso animal. A prática é feita dentro de 15 minutos para melhor eficácia e aplicação diretamente no SNC pela via intratecal, pois estas conseguem atravessar a barreira hemato-encefálica (DANTAS, 2019; SANTOS, 2019).

O transplante foi nomeado halogênico pelas CTM serem incapazes de induzir a rejeição entre indivíduos diferentes da mesma espécie ou de outras espécies (SANTOS, 2019).

Diante das ações das células-tronco mesenquimais (CTM), tornam-se de grande utilidade para a Medicina por serem multifatoriais e agem semelhante as células responsáveis pela resposta inflamatória e direcionam as CTM para a lesão quimiotaticamente, pois expressam mediadores inflamatórios e moléculas de adesão se unindo aos sítios de ligação das células endoteliais ativadas, se ancoram

aos vasos sanguíneos e transpassam a parede vascular, tendo contato direto com as células do tecido, de modo a produzirem fatores de crescimento e regeneração tecidual por ações próprias como atividade parácrina, angiogênica, imunossupressória e imunomodulatória, estimulando neurogênese, sinaptogênese e arborização dendrítica do SNC (SANTOS, 2019).

A recuperação neurológica viral da cinomose com uso das células-tronco mesenquimais (CTM) tem mostrado melhora da qualidade de vida dos pacientes, mas sem reversão total dos sintomas clínicos. Partindo desse ponto, a resposta dessa terapia celular depende do local da lesão neurológica, pois quanto mais lesões multifocais, estado imunológico, a carga viral, ao tempo de persistência deste no organismo e quanto o paciente é estimulado contabiliza para o prognóstico. As terapias coadjuvantes como fisioterapia e ou acupuntura, são de extrema importância para a integridade física, diminuindo chance de encurtamento tendíneo e atrofia muscular. Portanto, o tratamento preconizado do transplante das CTM junto as medicações favorecem seu efeito terapêutico (SILVA, 2021; BALDOTTO, 2019).

Discussão

O uso de células-tronco mesenquimais (CTM) na recuperação neurológica de cães com cinomose viral tem mostrado benefícios significativos na qualidade de vida dos pacientes, porém estudos mostram uma reversão limitada dos sintomas clínicos. Para melhor eficiência da terapia, deve ser levado em conta a localização, extensão da lesão, carga viral, estado imunológico e o tempo de persistência do vírus no organismo (ALMEIDA, 2022; MONTEIRO, 2019).

Em casos de lesões neurológicas multifocais, o prognóstico é mais reservado, pois o tamanho e o número de lesões podem reduzir os efeitos e a capacidade das CTM de reparar os tecidos neurológicos danificados. Para melhor sucesso da terapia celular, a estimulação física do paciente com terapias coadjuvantes, como fisioterapia e acupuntura, são essenciais para evitar encurtamento tendíneo e atrofia muscular do animal, contribuindo para melhora na deambulação, controle de paresia (fraqueza muscular) e ataxia (falta de coordenação motora) (MONTEIRO, 2019).

Portanto, o tratamento com CTM, aliado a medicações de suporte e terapias físicas, potencializam os efeitos da terapia celular e melhora o bem-estar dos cães afetados pela cinomose, embora a reversão completa dos danos neurológicos seja rara. A combinação desses tratamentos é crucial para otimizar os resultados e promover uma melhor qualidade de vida para os pacientes (SILVA, 2021; BALDOTTO, 2019).

Considerações finais

A cinomose é uma doença que provoca alterações sistêmicas e neurológicas debilitantes. O uso de células-tronco no tratamento de sequelas neurológicas pode ser eficaz, mas depende do estágio da doença, idade do animal, estado imunológico, número de aplicações, protocolos aplicados e fisioterapia. Embora promissora, essa abordagem ainda requer mais pesquisas para melhorar os resultados e a qualidade de vida dos pacientes.

Referências bibliográficas

ALMEIDA, S.A. Utilização de células tronco mesenquimais no tratamento de sequelas neurológicas decorrentes da cinomose: Revisão de literatura. Brasília.

Bdm.unb. p.1, abril, 2022. Trabalho de conclusão de curso. Disponível em: https://bdm.unb.br/bitstream/10483/36520/1/2022_ArthurSantanaDeAlmeida_tcc.pdf Acesso em: 12 ago. 2024.

BALDOTTO, S. B. Efeitos da terapia com células estromais mesenquimais multipotentes em cães com encefalomielite pelo vírus da cinomose. **Repositório Institucional Unesp.** Botucatu, p.50-51, fev, 2019. Trabalho de conclusão de curso. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/180951> Acesso em: 10 ago. 2024.

BARALDI, G. G. Uso de células-tronco no tratamento de sequelas neurológicas causadas pela cinomose. **Rev. cient. eletrônica med. Vet-et.** [S. l.] p. 1-7, 2022.

Disponível em: https://faef.revista.inf.br/i=magens_arquivos/arquivosde_staque/XSSZdCQStv5Dequ_2022-7-7-20-7-48.pdf Acessado em 24 set.et. 2024.

CHANDRA, V. Mesenchymal stem cells in veterinary regenerative therapy: basic physiology and clinical applications. **Current Stem Cell Research & Therapy**. [S. l.], v. 17, n. 3, p. 237-251, dez, 2022. Disponível em: <https://www.benthamdirect.com/content/journals/cscr/10.2174/1574888X16666210804112741> Acessado em 24 set.et. 2024.

DANTAS, C. N. Avaliação neurológica de cães com paresia em decorrência da infecção pelo vírus da cinomose tratados com células-tronco mesenquimais halógenas. Brasília, 2019. In: **25º CONGRESSO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UNB E 16º DO DF.** Disponível em: <https://conferencias.unb.br/index.php/iniciacaocientifica/25CICUnB16df/paper/viewPaper/18885>. Acessado em 24 set.et. 2024.

DE ARAÚJO D. S. et al. Avanços terapêuticos no tratamento da cinomose canina: Revisão de Literatura. **Tópicos especiais em saúde animal**, p. 6, 2024. Disponível em: https://www.editorainvivo.com/_files/ugd/08fcde_708616_632eb3_4da780df0b02b48f7318.pdf#page=6. Acessado em 24 set.et. 2024.

DIETRICH, J., & OLIVEIRA, K. P. de. Cinomose Canina Revisão de Literatura. **Revista Ibero-Americana De Humanidades, Ciências E Educação**. [S. l.], v.8, n.10, p. 4540-4554, out, 2022. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/artic le/view/7637/2914> Acessado em 24 set.et. 2024.

HUANG, Y. et al. Mesenchymal stem cells for chronic wound healing: current status of preclinical and clinical studies. **Tissue Engineering Part B: Reviews**, [S. l.], v. 26, n. 6, p. 555-570, dez, 2020. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/ten.teb.2019.0351> Acessado em 24 set.et. 2024.

LOPES, M. C. et al. Células-tronco uma breve revisão literária. **Anais do UNIC-Congresso de Iniciação Científica, Congresso de Professores e Congresso de Pós-Graduação.** [S. l.], v. 6, n. 1, p. 142-143, jan, 2023. Disponível em: <https://periodicos.unifev.edu.br/index.php/unic/article/view/1772>

MACHADO, R. P. Células-tronco no tratamento de animais com sequelas neurológicas ocasionadas pela cinomose. **Uniceplac.** Gama - DF, set, 2019, p. 13-14. Disponível em: https://dspace.uniceplac.edu.br/bitstream/123456789/187/1/Rafaela_Machado_0000235.pdf Acessado em 22 set.et. 2024.

MADRUGA, LBA et al. Acupuntura no tratamento de sequelas neurológicas decorrentes da infecção por vírus da cinomose canina–Revisão de literatura. **Anais da Academia Pernambucana de Ciência Agronômica.** [S. l.], v. 17, n. 1, p. 67-75, 2020. Disponível em: <https://www.journals.ufrpe.br/index.php/apca/article/view/2381>. Acessado em 22 set.et. 2024.

MENDES, A. F. et al. Uso de células-tronco para o tratamento de sequelas neurológicas decorrentes da cinomose canina. **Revista de trabalhos acadêmicos Centro Universitário Juiz de Fora.** Juiz de Fora, v. 1, n. 18, 2023. Disponível em: http://revista.universo.edu.br/index.php?journal=1JUIZDEFORA2&page=at_cle&op=viewFile&path%5B%5D=11694&path%5B%5D=7259. Acessado em 22 set.et. 2024.

MESQUITA, I. F. N. et al. Uso de células-tronco no tratamento de sequelas neurológicas de cinomose: relato de caso. **Revista Científica Doctum Saúde,** v. 1, n. 2, 2024. Disponível em: <https://revista.doctum.edu.br/index.php/Saude/article/view/621/563> Acessado em 11 out. 2024.

MONTEIRO, B. A. Efeitos da terapia com células tronco mesenquimais em afecções do sistema nervoso de cães. Tese de doutorado. **Repositório Institucional**

Unesp. Botucatu, 2019, p. 34. Disponível em:
<https://repositorio.unesp.br/server/api/core/bitstreams/fc0ff51c-7100-4391-9a48-8e70ed e 5 a 5 58/content>. Acessado em 22 set.et. 2024.

PAIM, L. L et.al. Atualidades no uso de células-tronco para o tratamento de sequelas neurológicas decorrentes da cinomose canina. **Pubvet.et.** [S. l.], v. 16, n. 05, p. 1-4, 2022. Disponível em: https://www.pubvet.com.br/uplo_a ds/9_37ef_34a40b9_899c2cdaeb315a4d53de.pdf Acessado em: 22 set.et. 2024.

PEREIRA, L. C. et al. Células tronco, conceitos e sua aplicação na medicina veterinária. **Repositório Institucional.** [S. l.], v. 3, n. 1, 2024. Disponível em: <https://revistas.icesp.br/index.php/Real/article/view/5648> Acessado em 24 set.et. 2024.

PINHEIRO, L. L. et al. Uso autólogo de células-tronco mesenquimais de tecido adiposo em cães portadores de cinomose como modelo experimental de esclerose múltipla. Belém, p.5-6, 2019. Tese de Doutorado. **UFRA-Campus.** Disponível em: <https://repositorio.ufra.edu.br/jspui/handle/123456789/1718>. Acessado em 24 set.et. 2024.

SANTOS, E. J. C. et al. Células-tronco mesenquimais alogênicas no tratamento de sequelas neurológicas de cinomose canina. **Revista Científica de Medicina Veterinária-Pequenos Animais e Animais de Estimação.** [S. l.], v. 49, n. 3, p. 32-40, abril, 2019. Disponível em:
https://www.researchgate.net/publication/332208639_Celulas-tronco_mesenquimais_alogenicas_no_tratamento_das_sequelas_neurologicas_de_cinomose_canina. Acesso em 23 set.et. 2024.

SILVA, A. P. Cinomose canina e tratamento de sequelas neurológicas com células tronco. **Repositório da FEPESMIG.** Varginha, p. 19-33, set, 2021. Trabalho de conclusão de curso. Disponível em:
<http://192.100.247.84:8080/bitstream/prefix/2391/1/Ana%20paula%20veterinaria.pdf>. Acessado em 24 set.et. 2024.

VOGA, M. et al. Stem cells in veterinary medicine—current state and treatment options. **Frontiers in veterinary science**, v. 7, p. 278, mai, 2020. Disponível em: https://www.frontiersin.org/articles/1_0.3389/f_vets.2020.00278/full. Acesso em: 23 set.et. 2024.