

# RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 22/04/2026.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

**USO DE CÉLULAS ESTROMAIS MESENQUIMAIS MULTIPOTENTES NO  
TRATAMENTO DA ENCEFALOMIELEITE CAUSADA PELO VÍRUS DA CINMOSE  
EM CÃES**

THIAGO TOURINHO PEREIRA

Botucatu - SP  
2025

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

**USO DE CÉLULAS ESTROMAIS MESENQUIMAIS MULTIPOTENTES NO  
TRATAMENTO DA ENCEFALOMIELEITE CAUSADA PELO VÍRUS DA CINMOSE  
EM CÃES**

THIAGO TOURINHO PEREIRA

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, para obtenção do título de mestre em Medicina veterinária.

Orientador: Prof. Dr. Rogério Martins Amorim

Botucatu - SP  
2025

P436u                      Pereira, Thiago Tourinho  
                                  Uso de células estromais mesenquimais multipotentes no  
                                  tratamento da encefalomielite causada pelo vírus da cinomose  
                                  em cães. / Thiago Tourinho Pereira. Botucatu, 2025  
  
                                  72 p.  
  
                                  Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista  
                                  (UNESP), Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia,  
                                  Botucatu,  
  
                                  Orientador: Rogério Martins Amorim  
  
                                  1. Terapia Celular. 2. Neuroinflamação. 3. Desmielinização.  
                                  I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Dados  
fornecidos pelo autor(a).

## **Impacto potencial desta pesquisa**

**Título da Dissertação** – Uso de células estromais mesenquimais multipotentes no tratamento da encefalomielite causada pelo vírus da cinomose em cães.

**Impacto científico esperado:** Avaliação da eficácia de uma modalidade terapêutica para sequelas neurológicas derivadas da cinomose canina, uma doença comum, que impacta negativamente a qualidade de vida de cães afetados.

**Impacto social:** A confirmação da eficácia do tratamento para as sequelas neurológicas derivadas da cinomose, melhorando a qualidade de vida dos cães afetados, reduz o impacto emocional e financeiro sobre tutores, que por forte vínculo afetivo com seus animais, buscam alternativas terapêuticas para os sinais neurológicos.

**Impacto econômico:** Ao desenvolver um protocolo eficaz de terapia celular, esta pesquisa pode minimizar os gastos com terapias adjuvantes pouco efetivas.

## **Potential impact of this research**

**Dissertation Title** – Use of multipotent mesenchymal stromal cells in the treatment of encephalomyelitis caused by the distemper virus in dogs.

**Expected Scientific Impact:** Evaluation of the efficacy of a therapeutic modality for neurological sequelae resulting from canine distemper, a common disease that negatively impacts the quality of life of affected dogs.

**Social Impact:** Confirming the efficacy of treatment for neurological sequelae resulting from canine distemper, by improving the quality of life of affected dogs, reduces the emotional and financial burden on caregivers, who, due to a strong emotional bond with their animals, seek therapeutic alternatives for neurological signs.

**Economic Impact:** By developing an effective cell therapy protocol, this research may help minimize expenses associated with less effective adjuvant therapies.

Nome do autor: Thiago Tourinho Pereira

Título: USO DE CÉLULAS ESTROMAIS MESENQUIMAIS MULTIPOTENTES NO TRATAMENTO DA ENCEFALOMIELEITE CAUSADA PELO VÍRUS DA CINOMOSE EM CÃES.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. Rogério Martins Amorim  
Presidente e Orientador  
Departamento de Clínica Veterinária  
FMVZ – UNESP - Botucatu

Prof. Dr. Harald Fernando Vicente de Brito  
Membro  
Instituto Brasileiro de Pós-graduação em Medicina Veterinária  
QUALITTAS – São Paulo

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Camila Michele Appolinário  
Membro  
Departamento de Produção Animal e Medicina Veterinária Preventiva  
FMVZ – UNESP – Botucatu

Data da defesa: 22 de abril de 2025.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha mãe, Francis por todo apoio incondicional, ao longo da jornada acadêmica, desde a primeira vinda a Botucatu para iniciar a residência até a decisão da realização do mestrado em busca dos meus objetivos ao aprimoramento na área da Neurologia Veterinária.

Ao meu pai, também por todo apoio incondicional durante essa trajetória, incentivos ao comparecimento de cursos extensivos e congressos voltados ao meu aprimoramento na área durante a permanência em Botucatu.

Ao meu irmão por todas as conversas, troca de experiências e distrações em meio a todas as dificuldades enfrentadas ao longo desses anos, devido a desgastante trajetória de uma residência seguida de mestrado longe de todos os familiares.

A minha namorada, por compreensão e paciência nos meus momentos de ausência para total foco a pesquisa. Sua companhia e constante incentivo foram fundamentais para que mesmo nos dias mais difíceis, um foco de alegria e esperança surgia, recarregando minhas forças e vontade de seguir em frente com essa jornada.

Aos meus amigos Alisson e Vinicius por todo apoio, presença constante, companheirismo. Suas amizades tornaram os dias especiais e além de tornarem tudo mais leve, com eles pude contar com uma segunda família.

Ao meu orientador, Rogério Martins Amorim, expresse minha gratidão por todos os ensinamentos e oportunidades durante essa trajetória acadêmica, e toda sua confiança depositada em mim para execução deste trabalho.

Aos residentes do hospital veterinário da UNESP de Botucatu, em especial os da Clínica Médica, Júlio, Samara, André, Amanda, Beatriz, Alana, Júlia, agradeço por compartilharem de suas rotinas, e espaço para que o projeto fosse realizado. Aos do laboratório clínico, Elisa, Giovanna, Cintia, Fauane, Gabriel, William, e os residentes da anestesia, agradeço a parceria e todo o cuidado com os pacientes do projeto.

Ao técnico Heraldo, agradeço por toda troca de experiência durante os exames de ressonância magnética.

Ao laboratório Ourofino Saúde Animal pela parceria e fornecimento do tratamento do projeto.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

PEREIRA, T.T. **Uso de células estromais mesenquimais multipotentes no tratamento da encefalomielite causada pelo vírus da cinomose em cães.** Botucatu, 2025. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

## RESUMO

A cinomose canina é uma grave doença viral que causa sinais sistêmicos variados, incluindo sinais neurológicos. Não apresenta predisposição para raça, idade ou sexo, podendo ocorrer em qualquer cão que seja exposto ao vírus com ausência de histórico vacinal, imunização inadequada ou imunidade comprometida. Seus sinais neurológicos são decorrentes de lesões direta da replicação do vírus em tecido nervoso e mecanismos de desmielinização, devido lesões crônicas do sistema nervoso dos animais infectados. As opções de tratamentos para a doença são escassas e até o momento nenhum tratamento eficaz foi descrito. Devido às suas propriedades imunomoduladoras e neuroregenerativas, as células estromais mesenquimais multipotentes (MSCs) são de grande interesse no tratamento de animais com lesões neurológicas. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia da terapia celular utilizando as células estromais mesenquimais multipotentes derivadas de tecido adiposo canino (cAT-MSCs) por via intravenosa na dose de  $6 \times 10^6$  em animais com sequelas neurológicas de cinomose. Ao todo foram tratados sete animais, totalizando três transplantes com intervalos de 30 dias. Uma escala de neurodeficiência foi utilizada para avaliar a condição neurológica de cada animal, além da análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) e imagens de ressonância magnética (RM) no início e final do tratamento. Os animais apresentaram evolução clínica positiva com média de 51% de melhora dos sinais neurológicos, principalmente após o segundo e terceiro transplante de cAT-MSCs, porém sem mudanças significativas na análise de LCR e no exame de RM. Nosso estudo demonstrou que o transplante de cAT-MSCs por via intravenosa em cães acometidos por sequelas neurológicas, apresenta potencial terapêutico a fim de atenuar o quadro clínico e fornecer melhora na qualidade de vida dos animais afetados.

**Palavras-chave:** Desmielinização; Neuroinflamação; Terapia Celular.

PEREIRA, T.T. **Use of multipotent mesenchymal stromal cells in the treatment of encephalomyelitis caused by the distemper virus in dogs.** Botucatu, 2025. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

## ABSTRACT

Canine distemper is a severe viral disease that affects dogs regardless of breed, age, or sex, leading to systemic and neurological signs, particularly in unvaccinated or immunocompromised animals. Neurological manifestations result from direct viral replication in nervous tissue and demyelination due to chronic lesions in the central nervous system. Effective treatment options remain limited. Owing to their immunomodulatory and neuroregenerative properties, multipotent mesenchymal stromal cells (MSCs) have emerged as a promising therapeutic alternative. This study aimed to evaluate the efficacy of intravenous therapy using canine adipose tissue-derived MSCs (cAT-MSCs) at a dose of  $6 \times 10^6$  in dogs with neurological sequelae of distemper. Seven animals underwent three cell transplants at 30-day intervals. Neurological status was assessed using a neurodeficiency scale, cerebrospinal fluid (CSF) analysis, and magnetic resonance imaging (MRI) at baseline and after treatment. Clinical improvement was observed in all animals, with an average of 51% reduction in neurological signs, particularly after the second and third transplants, despite no significant changes in CSF or MRI findings. These results suggest that intravenous cAT-MSC transplantation holds therapeutic potential for improving clinical outcomes and quality of life in dogs affected by neurological sequelae of distemper.

**Keywords:** Cell therapy; Demyelination; Neuroinflammation.

## LISTA DE QUADROS

<b>QUADRO 1.</b> Escala de Neurodeficiência.....	24
--	----

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Média e desvio padrão dos escores de neurodeficiência dos cães (n=7) submetidos ao transplante com células estromais mesenquimais multipotentes derivadas do tecido adiposo canino (cAT-MSCs), avaliados nos momentos, M1 (0 dias), M2 (30 dias), M3 (60 dias), M4 (90 dias) e M5 (120 dias). .....	37
<b>Tabela 2.</b> Resultados individuais da análise de líquido cefalorraquidiano dos cães (n=7) submetidos aos transplantes com células estromais mesenquimais multipotentes derivadas do tecido adiposo canino, nos momentos M2 (30 dias - antes do primeiro transplante) e momento M5 (30 dias após o terceiro transplante). .....	41

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Organização do genoma viral do CDV. ....	15
<b>Figura 2.</b> Momentos Experimentais. ....	21
<b>Figura 3.</b> Preparação das cAT-MSCs. ....	22
<b>Figura 4.</b> Animal 2 apresentando hiperqueratose dos coxins em momento M3 e melhora significativa em momento M4. ....	28
<b>Figura 5.</b> Animal 3 apresentando hiperqueratose dos coxins em momento M4 e melhora discreta em momento M5. ....	28
<b>Figura 6.</b> Animal 3 apresentando hiperqueratose de focinho com melhora gradual a cada tratamento com cAT-MSCs. ....	29
<b>Figura 7.</b> Escore de neurodeficiência. ....	30
<b>Figura 8.</b> Ressonância magnética de medula espinhal cervical do animal 5 em momento M2 antes do transplante de cAT-MSCs. ....	39
<b>Figura 9.</b> Ressonância magnética de medula espinhal cervical do animal 7. ....	40

## LISTA DE SIGLA E ABREVIACOES

**cAT-MSCs** – Células estromais mesenquimais multipotentes derivadas do tecido adiposo canino

**CD** – Cluster of differentiation

**CDV** – Virus da cinomose canina

**CSF** – Cerebrospinal fluid

**LCR** – Liquido cefalorraquidiano

**MHC** – Complexo de histocompatibilidade

**MRI** – Magnetic resonance imaging

**MSCs** – Células estromais mesenquimais multipotentes

**RM** – Ressonância magnética

**Treg** – Linfócitos T reguladores

## SUMÁRIO

<b>RESUMO</b> .....	vi
<b>ABSTRACT</b> .....	vii
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	13
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	14
2.1 CINOMOSE .....	14
2.2 NEUROPTOGENIA E DESMIELINIZAÇÃO .....	16
2.3 CARACTERIZAÇÃO DE MSCs E IMUNOMODULAÇÃO .....	17
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	19
3.1 OBJETIVO GERAL .....	19
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	19
<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	19
4.1 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL .....	20
4.1.1 Seleção dos animais .....	20
4.1.2 Momentos Experimentais .....	20
4.2 PREPARAÇÃO DAS cAT-MSCs .....	21
4.3 TRANSPLANTE INTRAVENOSO DE cAT-MSCs .....	22
4.4 ANAMNESE E EXAME FÍSICO GERAL .....	23
4.5 EXAME NEUROLÓGICO .....	23
4.6 HEMOGRAMA E BIOQUÍMICA SÉRICA .....	26
4.7 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA (RM) .....	26
4.8 COLETA E ANÁLISE DO LIQUIDO CEFALORRAQUIDIANO (LCR) .....	26
4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	27
<b>5. RESULTADOS</b> .....	27
5.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA GERAL .....	27
5.2 EXAME NEUROLÓGICO .....	29
5.3 HEMOGRAMA E BIOQUÍMICA SÉRICA .....	38
5.4 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA .....	38
5.5 ANÁLISE DE LIQUIDO CEFALORRAQUIDIANO .....	40
<b>6. DISCUSSÃO</b> .....	42
<b>7. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	45
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	47
<b>ARTIGO CIENTÍFICO</b> .....	51

## 1. INTRODUÇÃO

A cinomose canina é uma grave doença infectocontagiosa, causada por um vírus do gênero *Morbillivirus*, da família Paramyxoviridae. Suas manifestações clínicas podem ser subclínicas, agudas ou crônicas, caracterizadas por sinais clínicos cutâneos, gastrointestinais, respiratórios e neurológicos (MARTELLA et al., 2008; MANGIA & PAES, 2016). A difusão viral depende da resposta imunológica do hospedeiro assim como virulência da cepa infectante, estes fatores influenciam para que a doença sistêmica progrida para sua fase neurológica (MANGIA & PAES, 2016; SYKES & VANDEVELDE, 2022).

As alterações neurológicas são resultado de diferentes lesões desmielinizantes, que variam de acordo com a fase da doença. Lesões agudas ocorrem por lesões virais diretas devido a replicação viral nas células da glia, principalmente nos astrócitos e oligodendrócitos, conseqüentemente, há um aumento na produção de TNF-alfa, que leva a mais destruição de oligodendrócitos e perda de mielina. As lesões de forma crônica são expressas por aumento difuso da regulação do complexo de histocompatibilidade (MHC), formação de radicais livres de oxigênio e infiltração de células inflamatórias, sendo o antígeno restrito nesta fase (SUMMERS & APPEL, 1987; VANVEVELDE & ZURBRIGGEN, 1995; SCHOBESBERGER et al., 2002; VANVEVELDE & ZURBRIGGEN, 2005; MANGIA & PAES, 2016).

O tratamento para cinomose consiste em terapia de suporte (MARTELLA et al., 2008; PINHEIRO et al., 2016). Considerando as características inflamatórias da fase crônica da doença, a terapia com células estromais mesenquimais multipotentes (MSCs) é uma alternativa para o tratamento (PINHEIRO et al., 2016; GONÇALVES et al., 2018; PINHEIRO et al., 2019; ZHANG et al. 2022).

As MSCs exercem duas principais funções, recuperação de tecidos lesionados e atividade imunomoduladora. Essas funções são mediadas após identificação de um microambiente lesionado, através de mecanismos parácrinos resultados da liberação de fatores solúveis como as citocinas, fatores de crescimento e quimiocinas, além de efeitos antiapoptótico e antioxidantes (FRESE et al., 2016).

O efeito regulatório das MSCs sobre linfócitos e macrófagos também é crucial na modulação da resposta imunológica, através da inibição de linfócitos T e promovendo a diferenciação dos linfócitos T reguladores (Treg). Enquanto nos

macrófagos influencia na polarização para o fenótipo M2, acentuando a função anti-inflamatória da terapia (BRAZA et al., 2016; CARTY et al., 2017).

A terapia com MSCs por via intravenosa é investigada, principalmente, a respeito de sua segurança e eficácia em diferentes doenças neurológicas, a sua utilização em casos de animais com lesões neurológicas decorrentes da cinomose tem apresentado redução significativa dos sinais neurológicos (BRITO et al., 2010; KARUSSIS et al., 2013).

Considerando o potencial terapêutico das MSCs na neuro-regeneração e a ausência de terapias definitivas para desmielinização desencadeados pela cinomose canina, a hipótese desse estudo é de que a terapia com as células estromais mesenquimais multipotentes derivadas de tecido adiposo canino (cAT-MSCs), por meio de múltiplos transplantes intravenosos em cães portadores de sequelas neurológicas secundárias a cinomose, melhore o quadro neurológico desses animais progressivamente, atenuando ou quadro.

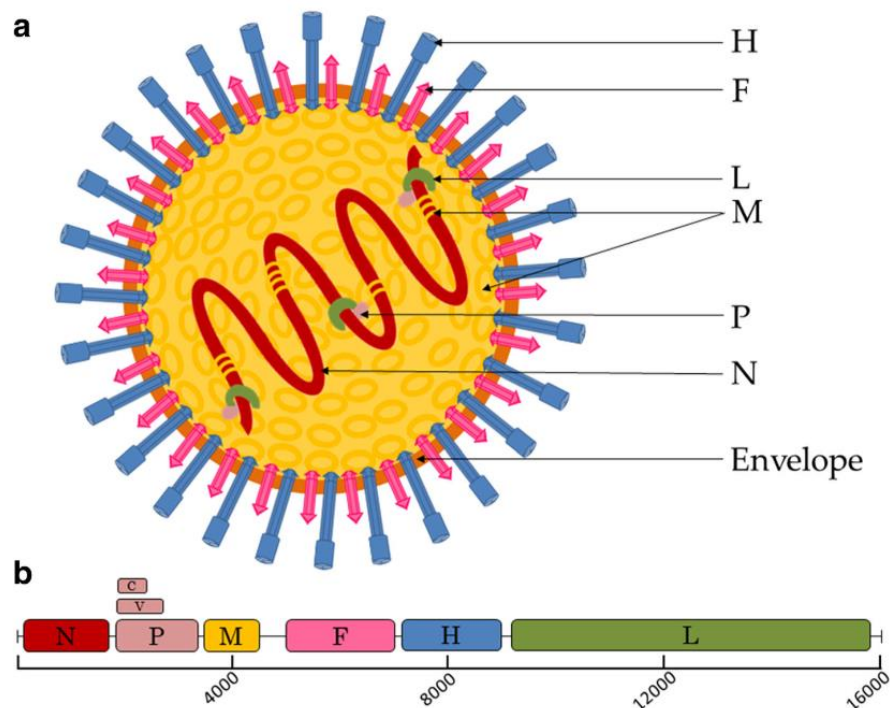
## **2. REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 CINOMOSE**

A cinomose canina é causada por um vírus RNA de fita simples do gênero *Morbillivirus*, e família Paramyxoviridae (VANDEVELDE & ZURBRIGGEN, 1995). Sendo extremamente contagioso, o vírus da cinomose (CDV) afeta principalmente cães domésticos, porém a infecção também é descrita em espécies de vida selvagem, como grandes felinos, mustelídeos e mamíferos aquáticos (KAPIL & YEARY, 2011; GIACINTI et al., 2022).

Contendo 15.690 nucleotídeos, o genoma do CDV codifica 8 proteínas, sendo 6 dessas envolvidas na estrutura viral. As proteínas hemaglutinina (H), proteína de fusão (F) e proteína de matriz (M) são proteínas de superfície da membrana do CDV, enquanto as proteínas nucleocapsídeo (N), fosfoproteína (P) e proteína de grande polimerase (L) então internamente envolvidas na formação do complexo ribonucleoproteico (RNP) (Figura 1) (KOLAKOFSKY, 2016; FREITAS et al., 2019; RENDON-MARIN et al., 2019).

Cada proteína tem uma função específica para o funcionamento e replicação viral, a proteína N é responsável por encapsular o RNA viral, enquanto as proteínas P e L participam da replicação e transcrição do RNA viral. A proteína M tem importante função na montagem e desenvolvimento viral, conectando as proteínas de superfície H, que apresentam função de fixação do vírus nas células hospedeiras, enquanto a proteína F media a fusão entre o vírus e a célula infectada (DA FONTOURA BUDASZEWSKI & VON MESSLING, 2016; FREITAS et al., 2019; RENDON-MARIN et al., 2019). As proteínas não estruturais C e V são codificadas através da proteína P por uma sobreposição na fase de leitura aberta, sendo responsáveis pela modulação da resposta imune e patogenia do vírus, assim como função de evasão do sistema imune do hospedeiro (DA FONTOURA BUDASZEWSKI & VON MESSLING, 2016; RENDON-MARIN et al., 2019).



**Figura 1.** Organização do genoma viral do CDV. **a.** Diagrama esquemático das partículas do CDV, N: nucleocapsídeo, P: fosfoproteína, M: proteína matriz, F: proteína de fusão, H: hemaglutinina, L: proteína grande de polimerase. **b.** Mapa do genoma do RNA, representando separadamente cada mRNA codificado, e sobreposição das proteínas C e V originadas da proteína P. Fonte: Rendon-Marin et al., (2019).

Podendo afetar cães de qualquer idade, raça ou sexo, a cinomose é mais frequente, principalmente, em animais jovens e sem histórico de vacinação, resultante de falha imunológica (SILVA et al., 2007; KAPIL & YEARY, 2011).

Os sinais clínicos da cinomose são variados e afetam diferentes sistemas do organismo, sua gravidade está relacionada a virulência da cepa (LOOTS et al., 2017; SHRESTHA et al., 2021). Inicialmente, são observados sinais sistêmicos gerais como febre, inapetência, letargia, progredindo para sinais de trato respiratório como secreções nasais purulentas e pneumonia, sinais oculares como secreção ocular e conjuntivite, gastrointestinais como vômitos e diarreia, e dermatológicos marcados por pústulas abdominais e presença de hiperqueratose de coxins e focinho (MARTELLA et al., 2008; SHRESTHA et al., 2021; MANANDHAR et al., 2023). A presença de hipoplasia de esmalte dentário também pode ser observada (MARTELLA et al., 2008).

As alterações neurológicas causadas pelo CDV variam de acordo com a área do sistema nervoso central (SNC) afetada. Secundárias a polioencefalite aguda e leucoencefalomielite desmielinizantes, os sinais neurológicos observados variam entre crises epiléticas, paresias, plegias, mioclonias, ataxia, mudanças de comportamento, lateralização e inclinação da cabeça (VANDEVELDE & ZURBRIGGEN, 1995, 2005; MARTELLA et al., 2008; ARECO et al., 2021).

## 2.2 NEUROPATHOGENIA E DESMIELINIZAÇÃO

A via principal de infecção é por aerossóis, sua replicação primária ocorre em tecido linfóide do trato respiratório, tendo como alvo, as células mononucleares (VANDEVELDE & ZURBRIGGEN, 2005; MARTELLA et al., 2008; SHRESTHA et al., 2021). A entrada do CDV no SNC pode ocorrer por diferentes vias, sendo as duas mais comuns a passagem de células infectadas da corrente sanguínea ao cérebro através da barreira hematoencefálica, ou a passagem direta do vírus ao líquido cefalorraquidiano, levando a infecção de células endoteliais (VANDEVELDE & ZURBRIGGEN, 1995, 2005). Embora não seja um mecanismo totalmente elucidado, o transporte axonal retrogrado é discutida como possibilidade de infecção do SNC por doenças virais (RACANIELLO, 2006).

O processo de desmielinização por infecção pelo CDV ocorre através de diferentes mecanismos, estando presente em todas as fases da doença. Na fase aguda o processo de desmielinização é induzido pelo vírus, resultando em acúmulo de antígenos no SNC causando vacuolização da substância branca e edema da mielina, secundário a infecção dos astrócitos (SUMMERS & APPEL, 1987;

## REFERÊNCIAS

- ARECO, W. V. C.; TONDO, L. A. S.; AVILA, N. C.; SILVA, M.; DE FIGHERA, R. A.; KOMMERS, G.; DE FLORES, M. M.; DE FLORES, E. F. Histopathological features of spinal cord lesions in dogs with distemper-associated demyelinating leukoencephalomyelitis. *Journal of Comparative Pathology*, v. 189, p. 110–119, 2021.
- BALDOTTO, S. B. Efeitos da terapia com células estromais mesenquimais multipotentes em cães com encefalomyelite pelo vírus da cinomose. Botucatu, 2019. 167p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.
- BATHEN-NOETHEN, A.; STEIN, V.M.; PUFF, C.; BAUMGAERTNER, W.; TIPOLD, A. Magnetic resonance imaging findings in acute canine distemper virus infection. *Journal of Small Animal Practice*. v. 49, n. 9, p. 460-467, 2008.
- BRAZA, F.; DIROU, S.; FOREST, V.; SAUZEAU, V.; HASSOUN, D.; CHESNÉ, J.; CHEMINANT-MULLER, M. A.; SAGAN, C.; MAGNAN, A.; LEMARCHAND, P. Mesenchymal stem cells induce suppressive macrophages through phagocytosis in a mouse model of asthma. *Stem Cells*, v. 34, n. 7, p. 1836–1845, 2016.
- BRITO, H. F. V.; SANTOS, M. R.; GILLIOLI, R.; LI, L. M.; PASSOS, L. A. C.; LANCELLOTTI, M.; FERREIRA, F.; CORAT, M. A. F. Tratamento de sequelas neurológicas em cães, causadas por infecção pelo vírus da cinomose, através do transplante alogênico de células mononucleares de medula óssea. *Medvop - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais*. v. 8, n. 24, p. 26-29, 2010.
- CARTY, F.; MAHON, B.P.; ENGLISH, K. The influence of macrophages on mesenchymal stromal cell therapy: passive or aggressive agents?. *Clinical & Experimental Immunology*. v. 188, n. 1, p. 1-11, 2017.
- DA FONTOURA BUDASZEWSKI, R.; VON MESSLING, V. Morbillivirus Experimental Animal Models: Measles Virus Pathogenesis Insights from Canine Distemper Virus. *Viruses*. v. 8, n. 10, p. 274, 2016.
- DI TERLIZZI, R.; PLATT S, R. The function, composition and analysis of cerebrospinal fluid in companion animals: part II - analysis. *The Veterinary Journal*. v. 180, n.1, p. 15-32, 2009.
- FEITOSA, M. M.; FEITOSA, F. L. F.; KOHAYAGAWA, A.; CURTI, P. R.; MOGAMI, S. R. K. Avaliação física, citológica, conteúdo de proteínas e determinação qualitativa de globulinas do liquor de cães normais e de cães com encefalite por cinomose. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, São Paulo, v. 34, n. 3, p. 147–151, 1997.
- FREITAS, L. A.; LEME, R. A.; SAPORITI, V.; ALFIERI, A. A.; ALFIERI, A. F. Molecular analysis of the full-length F gene of Brazilian strains of canine distemper virus shows lineage co-circulation and variability between field and vaccine strains. *Virus Research*, v. 264, p. 8–15, 2019.

FRESE, L.; DIJKMAN, P. E.; HOERSTRUP, S. P. Adipose tissue-derived stem cells in regenerative medicine. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, v. 43, n. 4, p. 268-274, 2016.

GIACINTI, J. A.; PEARL, D. L.; OJKIC, D.; CAMPBELL, G. D.; JARDINE, C. M. Genetic characterization of canine distemper virus from wild and domestic animal submissions to diagnostic facilities in Canada. *Preventive Veterinary Medicine*, v. 198, 2022.

GONÇALVES, D. S. V.; GOMES, M. V. S.; GUTERRA, V. L. P.; LUCCHI-RODRIGUES, A. F.; MATHIAS, C. H. T.; MAESTRI, L. F. P.; ARGÔLO-NETO, N. M.; MONTEIRO, B. S. Mesenchymal stem cell infusion for the treatment of neurological sequelae of canine distemper virus: a clinical study. *Genetics and Molecular Research*, v. 17, n. 4, p. gmr18088, 2018.

GRIFFIN, J. F.; YOUNG, B. D.; LEVINE, J. M. Imaging diagnosis—chronic canine distemper meningoencephalitis. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, v. 50, n. 2, p. 182–183, 2009.

HANSMANN, F.; JUNGWIRTH, N.; ZHANG, N.; SKRIPULETZ, T.; STEIN, V. M.; TIPOLD, A.; STANGEL, M.; BAUMGÄRTNER, W. Beneficial and detrimental impact of transplanted canine adipose-derived stem cells in a virus-induced demyelinating mouse model. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, v. 202, p. 130–140, 2018.

JIANG, W.; XU, J. Immune modulation by mesenchymal stem cells. *Cell Proliferation*. v. 53, n. 1, 2020.

KAPIL, S.; YEARY, T. J. Canine distemper spillover in domestic dogs from urban wildlife. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 41, p. 1069–1086, 2011.

KARUSSIS, D.; PETROU, P.; KASSIS, I. Clinical experience with stem cells and other cell therapies in neurological diseases. *Journal of the Neurological Sciences*, v. 324, p. 1–9, 2013.

KOLAKOFSKY, D. Paramyxovirus RNA synthesis, mRNA editing, and genome hexamer phase: A review. *Virology*. v. 498, p.94-98, 2016.

KYURKCHIEV, D.; BOCHEV, I.; IVANOVA-TODOROVA, E.; MOURDJEVA, M.; ORESHKOVA, T.; BELEMEZOVA, K.; KYURKCHIEV, S. Secretion of immunoregulatory cytokines by mesenchymal stem cells. *World Journal of Stem Cells*. v. 6, n. 5, p. 552-570, 2014.

LEMPP, C.; SPITZBARTH, I.; PUFF, C.; CANA, A.; KEGLER, K.; TECHANGAMSUWAN, S.; BAUMGÄRTNER, W.; SEEHUSEN, F. New aspects of the pathogenesis of canine distemper leukoencephalitis. *Viruses*, v. 6, p. 2571–2601, 2014.

LOOTS, A. K.; MITCHELL, E.; DALTON, D. L.; KOTZÉ, A.; VENTER, E. H. Advances in canine distemper virus pathogenesis research: a wildlife perspective. *Journal of General Virology*, v. 98, p. 311–321, 2017.

MANANDHAR, P.; NAPIT, R.; PRADHAN, S.M.; RAJBHANDARI, P.G.; MORAVEK, J.A.; JOSHI, P.R.; SHRESTHA R.D.; KARMACHARYA, D. Phylogenetic characterization of canine distemper virus from stray dogs in Kathmandu Valley. *Virology Journal*. v. 20, p. 117, 2023.

MANGIA, S. H.; PAES, A. C. Cinomose. In: MEGID, J.; RIBEIRO, M. G.; PAES, A. C. *Doenças infecciosas em animais de produção e companhia*. 1 ed. Rio de Janeiro, Roca, 2016, cap. 51, p. 561-579.

MARTELLA, V.; ELIA, G.; BUONAVOGLIA, C. Canine Distemper Virus. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 38, n. 4, p.787-797, 2008.

MERIMI, M.; EL-MAJZOUB R.; LAGNEAUX L.; AGHA D.M.; BOUHTIT F.; MEULEMAN N.; FAHMI H.; LEWALLE P.; FAYYAD-KAZAN M.; NAJAR M. The Therapeutic Potential of Mesenchymal Stromal Cells for Regenerative Medicine: Current Knowledge and Future Understandings. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. v. 9, 2021.

PERONI, J. F.; BORJESSON, D. L. Anti-inflammatory and immunomodulatory activities of stem cells. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, v. 27, p. 351-362, 2011.

PINHEIRO, A.O.; CARDOSO, M.T.; VIDANE, A.S.; CASALS, J.B.; PASSARELLI, D.; ALENCAR, A.L.F.; SOUSA, R.L.M.; FANTINATO-NETO, P.; OLIVEIRA, V.C.; LARA, V.M.; AMBRÓSIO, C.E. Controversial results of therapy with mesenchymal stem cells in the acute phase of canine distemper disease. *Genetic and Molecular Research*, v. 15, n. 2, 2016.

PINHEIRO, L. L.; DE LIMA, A. R.; MARTINS, D. M.; DE OLIVEIRA, E. H. C.; SOUZA, M. P. C.; MIRANDA, C.M.F.C.; BELTRÃO-BRAGA, P.C.B.; RUSSO, F.B.; PIGNATARI, G.C.; FILHO, E.S.; BRANCO, E. Mesenchymal stem cells in dogs with demyelinating leukoencephalitis as an experimental model of multiple sclerosis. *Heliyon*, v. 5, n. 6, 2019.

RACANIELLO, V.R. One hundred years of poliovirus pathogenesis. *Virology*. v. 344, n. 1, p. 9-16, 2006.

RENDON-MARIN, S.; DA FONTOURA BUDASZEWSKI, R.; CANAL, C.W.; RUIZ-SAENZ, J. Tropism and molecular pathogenesis of canine distemper virus. *Virology Journal*. v. 16, n. 30, 2019.

SARCHAHI, A. A.; ARBABI, M.; MOHEBALIAN, H. Detection of canine distemper virus in cerebrospinal fluid, whole blood and mucosal specimens of dogs with distemper using RT-PCR and immunochromatographic assays. *Veterinary Medicine and Science*. v. 8, n. 3, p. 1390–1397, 2022.

- SCHOBESBERGER, M.; ZURBRIGGEN, A.; DOHERR, M. G.; WEISSENBOCK, H.; VANDEVELDE, M.; LASSMANN, H.; GRIOT, C. Demyelination precedes oligodendrocytes loss in canine distemper virus-induced encephalitis. *Acta Neuropathologica*, v. 103, n. 1, p. 11-19, 2002.
- SHRESTHA, N.; GALL, F. M.; VESIN, J.; CHAMBON, M.; TURCATTI, G.; FOTIADIS, D.; RIEDL, R.; PLATTET, P. Antiviral screen against canine distemper virus-induced membrane fusion activity. *Viruses*, v. 13, n. 1, p. 128, 2021.
- SILVA, M. C.; FIGHERA, R. A.; BRUM, J. S.; GRAÇA, D. L.; KOMMERS, G. D.; IRIGOYEN, L. F.; BARROS, C. S. L. Aspectos clinicopatológicos de 620 casos neurológicos de cinomose em cães. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 27, n. 5, p. 215-220, 2007.
- SUMMERS, B. A.; APPEL, M. J. G. Demyelination in canine distemper encephalomyelitis: an ultrastructural analysis. *Journal of Neurocytology*, v. 16, p. 871-881, 1987.
- SYKES, J. E.; VANDEVELDE, M. Canine Distemper Virus Infection. In: SYKES, JANE E. *Greene's Infectious Diseases of the Dog and Cat-E-Book*. Elsevier Health Sciences, 2022.
- UCCELLI, A.; BENVENUTO, F.; LARONI, A.; GIUNTI, D. Neuroprotective features of mesenchymal stem cells. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. v. 24, n. 1, p. 59-64, 2011.
- ULRICH, R.; PUFF, C.; WEWETZER, K.; KALKUHL, A.; DESCHL, U.; BAUMGÄRTNER, W. Transcriptional Changes in Canine Distemper Virus-Induced Demyelinating Leukoencephalitis Favor a Biphasic Mode of Demyelination. *PLOS ONE*. v. 9, n. 4, 2014.
- VANDEVELDE, M.; ZURBRIGGEN, A. Demyelination in canine distemper virus infection: a review. *Acta Neuropathologica*, v. 109, n. 1, p. 56-68, 2005.
- VANDEVELDE, M.; ZURBRIGGEN, A. The neurobiology of canine distemper virus infection. *Veterinary Microbiology*, v. 44, p. 271-280, 1995.
- WÜNSCHMANN, A.; ALLDINGER, S.; KREMMER, E.; BAUMGÄRTNER, W. Identification of CD4+ and CD8+ T cell subsets and B cells in the brain of dogs with spontaneous acute, subacute, and chronic-demyelinating distemper encephalitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, v. 67, p. 101–116, 1999.
- ZHANG, J.; BULLER, B.; ZHANG, Z.; ZHANG, Y.; LU, M.; ROSENE, D.L.; MEDALLA, M.; MOORE, T.L.; CHOPP, M. Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stromal cells promote remyelination and reduce neuroinflammation in the demyelinating central nervous system. *Experimental Neurology*, v. 347, 2022.