

## Uso de células tronco mesenquimais em miosite dos músculos mastigatórios em cão - Relato de Caso

Bruno de Vargas Gonçalves<sup>1\*</sup>, Natália Pampolini Schiffner<sup>1</sup>, Rafaela da Silveira Prestes<sup>2</sup>, Bruno Machado Bertassoli<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Discente no Curso de Medicina Veterinária – Centro Universitário de Belo Horizonte - UniBH – Belo Horizonte/MG – Brasil – \*Contato: brvargaas@outlook.com

<sup>2</sup>Docente do Curso de Medicina Veterinária – Centro Universitário de Belo Horizonte - UniBH – Belo Horizonte/MG – Brasil

### INTRODUÇÃO

A miosite dos músculos mastigatórios (MMM) é uma doença autoimune focal,<sup>1</sup> que afeta os músculos da mastigação (masseter, temporal e pterigóideo)<sup>2</sup>, exclusivamente em cães, afeta mais animais jovens e de meia idade, e raças como Rottweiler, Pastor Alemão, Retrievers, Dobermann e Pinscher.<sup>1</sup> Essa afecção tem etiologia desconhecida, entretanto tem relação com resposta imunomediada, contra as fibras musculares 2M que compõem as miosinas mastigatórias.<sup>2</sup> Há dois distúrbios relatados, a miosite eosinofílica e miosite atrofica, que correspondem aos estádios agudo e crônico da MMM.<sup>2</sup> Na forma aguda, nota-se sinais clínicos de edema e hipertrofia nos músculos mastigatórios, algia, trismo, dificuldade de abertura da cavidade oral, exoftalmia que pode levar a distúrbios visuais, podem ocorrer febre, adenite local e tonsilite.<sup>1,2</sup> Na sua forma crônica, observa-se atrofia muscular progressiva e fibrose que impossibilita a abertura da boca, e acarreta a aparência “esqueletiforme” cranial.<sup>2</sup> A suspeita diagnóstica da MMM advém do histórico, exame físico, exclusão de diferenciais e resposta positiva à terapia. Testes laboratoriais (hemograma, bioquímico, biópsia muscular), eletromiografia, imunoensaio enzimático - ELISA, radiografia e tomografia, podem fornecer mais lucidez às suspeitas clínicas.<sup>3</sup> O tratamento principal é realizado através do uso intensivo de glicocorticóides e suporte nutricional.<sup>3</sup>

As Células tronco mesenquimais (CTMs) são definidas como células-tronco multipotentes que tem a capacidade de se diferenciar em vários tipos de células *in vivo* e *in vitro* em condições de controle, as CTMs são provenientes de vários órgãos, como por exemplo: medula óssea, tecido adiposo, derme, placenta, etc.<sup>4,5</sup> As CTMs tem uma grande expressão de moléculas bioativas, como moléculas de adesão, citocinas, proteínas de matriz extracelular e receptores de fatores de crescimento, que permite interações com demais células.<sup>4,6</sup> Essas moléculas atuam de várias formas no organismo, mas principalmente na modulação da resposta inflamatória,<sup>4,8</sup> que é foco de ação na afecção abordada no relato seguinte.

O desígnio do trabalho disposto, é introduzir a eficácia do uso de células troncos mesenquimais (CTMs), em um relato de caso de MMM em um cão, Rottweiler, 2 anos, com intuito de erradicar o uso de glicocorticóides como principal protocolo terapêutico.

### RELATO DE CASO E DISCUSSÃO

Paciente, fêmea, espécie canina, não castrada, raça Rottweiler, 2 anos, 47 kg, realizou uma consulta na primeira clínica veterinária dia 09 de agosto de 2023.

Neste primeiro atendimento, foi relatado como queixa principal, que o animal estava com dificuldades de abertura da cavidade oral, com relutância para alimentação, algia em região têmporo-mandibular, e edema em região periocular superior unilateral direita.

No dia 11/08/2023, retornou para atendimento com piora do quadro clínico ocular, com o lado esquerdo também afetado, seguido de protrusão de terceira pálpebra e atrofia em face, em anorexia.

Foi iniciado terapia medicamentosa com glicocorticoide; Prednisolona, em dose de ataque imunossupressora, (4 mg/kg) a cada 24 horas, com ajuste a cada 07 dias, (desmame de 1mg/kg, nesse intervalo de acordo com a resposta terapêutica) e uso da Amoxicilina + Clavulanato de Potássio (25 mg/kg, 2 vezes ao dia) por 12 dias.

O paciente tinha histórico de otite, e grande produção de cerume desde mais nova, na qual, foi tratada tempos atrás, suspeitando assim, do possível estímulo para o desenvolvimento da MMM.

Ao exame físico, o animal demonstrava comportamento agressivo, alerta e responsivo ao ambiente, sem alteração de parâmetros vitais (frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial sistêmica e temperatura

retal), euhidratado, notou-se na inspeção e ectoscopia atrofia nos músculos mastigatórios, com abertura reduzida de cavidade oral, gerando sensibilidade dolorosa. A atrofia citada anteriormente gerava aspecto ‘esqueletiforme’ no animal (Fig. 1). Outros sistemas foram avaliados e sem alterações relevantes ao exame físico. Em continuidade, foi sugerido aplicação de células troncos mesenquimais para o tratamento da MMM. Ao ser encaminhado, foram solicitados os seguintes exames complementares pré-procedimento.

Radiografia do crânio com duas projeções para avaliação total da estrutura e descartar diferenciais e hemograma completo, com bioquímica (marcadores renais e hepáticos), para acompanhamento terapêutico. Nos resultados radiográficos, foi descrito ausência de alteração em ramos mandibulares, em elementos dentários e estruturas periodontais, articulações temporomandibulares congruentes e coaptadas (Fig. 2).

Achado radiográfico na bula timpânica do lado direito, aparenta estar relacionado com presença de discreto processo inflamatório do ouvido médio, que pode associar-se ao caso da otite. (Fig. 2).

Ao exame de sangue, demonstraram alterações relevantes. No hemograma houve presença de uma anemia normocítica e normocrômica regenerativa discreta. Leucograma apresentou leucocitose por neutrofilia sem desvio à esquerda, com aumento progressivo, justificado pelo uso do glicocorticóide. No exame bioquímico, observou-se alterações nos valores referência dos marcadores hepáticos, especificamente em Alanina Aminotransferase (TGP/ALT) e Fosfatase Alcalina. Algumas drogas podem induzir um incremento da atividade da ALT, em pequenos animais são relevantes para o clínico os seguintes princípios ativos: acetaminofeno, barbitúricos, glicocorticóides, cetoconazol, mebendazol, fenobarbital, fenilbutazona, primidona e tetraciclina. Substâncias químicas (fenóis, alcatrão e outros), plantas hepatotóxicas e aflatoxina podem causar o mesmo efeito.<sup>7</sup> Pode ser explicado esse valor aumentado devido ao paciente ter feito o uso de glicocorticóides em dose imunossupressora uma semana antes da aplicação das células tronco.

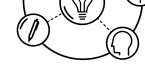
Posteriormente aos exames clínicos e complementares, realizou-se aplicação das CTMs para o tratamento da MMM. Foi feito contenção química com o uso de Butorfanol (0,3 mg/kg) fármaco opioide antagonista  $\mu$  ( $\mu$ ), e agonista opioide  $\kappa$  ( $\kappa$ ).<sup>9</sup> Aplicado em bolus com auxílio de fluidoterapia, dexmedetomidina, agonista alfa-2 adrenérgicos (10 Mg/kg) intravenoso (IV),<sup>10</sup> gerando um pico de sedação de 10 a 20 minutos, considerados não simpaticomiméticos, gerando uma boa analgesia e sedação. Associado à oxigenoterapia, com monitoração constante dos parâmetros vitais, principalmente na avaliação de alterações hemodinâmicas e respiratórias.

A aplicação de 1 frasco refrigerado de 1 ml com 10 milhões de células totais, fracionado em 0,6 ml (6 milhões de CTM'S) para a aplicação local, via intramuscular, nos músculos masseter, temporal e pterigóideo, bilateral na face. Aplicado 0,1 ml (1 milhão de CTM'S) em cada porção muscular. Também foi realizada diluição de 0,4 ml (4 milhões de CTM'S) restante no frasco com soro fisiológico 0,9% e injetado por meio intravenoso. (Fig. 3)

Foi recomendado o desmame pré e pós-procedimento do glicocorticoide para melhor análise dos resultados. Antes da aplicação das CTM'S foi feito o desmame de 0,5 mg/kg/dia dentro de 1 semana até o momento do procedimento, com objetivo de desmame total, já que o paciente estava com dosagem de 4 mg/kg.

Paciente retornou para casa, e demonstrou melhora considerável, tutor relata que não apresentava mais dor, voltou a exercer hábitos fisiológicos sem dificuldades, como alimentação e atividade física. Além da evolução clínica, demonstrou progresso em resultados laboratoriais, com redução da leucocitose e descontinuidade da anemia.

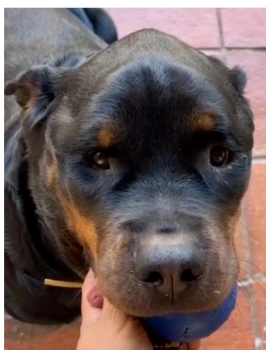
Alguns estudos comprovaram a inibição seletiva das MSCs nos receptores Ciclo-oxigenase-2 (COX-2)<sup>11</sup>, reduzindo assim, os efeitos



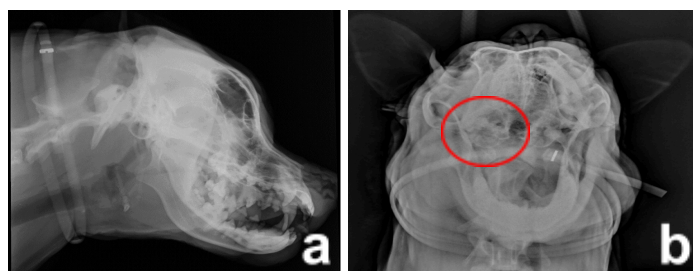
## XIII Colóquio Técnico Científico de Saúde Única, Ciências Agrárias e Meio Ambiente

inflamatórios no organismo. Outro estudo, comprova a atuação das MSCs na inibição de linfócitos, células responsáveis pela ativação de respostas imunomediadas, que desencadeiam a cascata inflamatória, o que pode justificar a evolução e resposta fisiológica positiva ao tratamento.<sup>8,12</sup>

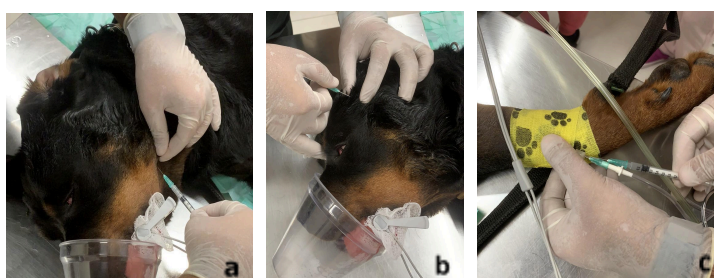
Houve reconstituição muscular, cessando a aparência esquelética, (Fig. 4) após 11 dias da aplicação das CTMs. Por fim, o paciente não necessitou mais do uso de glicocorticóides e analgésicos, e foi recomendado mais aplicações de CTM'S para manutenção do tratamento.



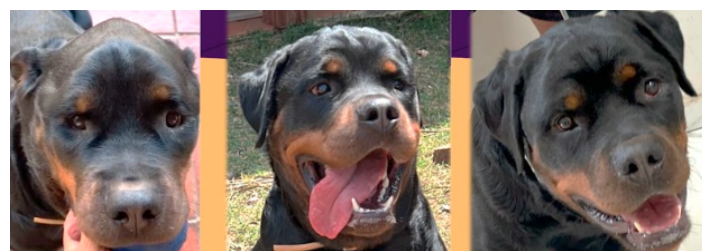
**Figura 1:** Paciente apresentando atrofia temporomandibular, aparenta feição “esquelética” (Fonte: Arquivo pessoal).



**Figura 2:** a) Projeção radiográfica lateral direita, sem alterações relevantes b) projeção radiográfica ventro-dorsal com a boca aberta, com achado, alteração em bula timpânica direita (Fonte: Arquivo pessoal).



**Figura 3:** Momento da técnica realizada para aplicação das CTMs. a) aplicação local no músculo digástrico, b) aplicação local no músculo temporal, c) aplicação endovenosa (Fonte: Arquivo pessoal).



Antes da aplicação 5 dias após aplicação 11 dias após aplicação

**Figura 4:** Evolução da estrutura muscular facial 11 dias após aplicação das CTMs (Fonte: Arquivo pessoal).

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

A miosite dos músculos mastigatórios, sendo uma doença autoimune, exige terapias clínicas voltadas ao uso de fármacos imunossupressores,<sup>1</sup> que levam os pacientes a desenvolver efeitos colaterais a médio ou longo prazo. As células troncos mesenquimais demonstram ser uma opção viável para o tratamento de doenças autoimunes, com seus efeitos e mecanismos eficazes para esse tipo de afecção. No caso relatado, notou-se resultados satisfatórios já na primeira aplicação, incentivando assim, estudos e manejos terapêuticos com uso das CTMs.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MENEZES, LAIS CAETANO, et al. "Tratamento imunossupressor para miosite dos músculos mastigatórios em fase aguda em canino: Relato de caso." *Pubvet* 11., 840-946, 2017.
2. RONDON, ERIC SCHMIDT, et al. "Miosite dos músculos mastigatórios em Rottweiler-Relato de caso." *Pubvet* 5., Art-1136, 2011.
3. SOARES, MARCELA RÊGO. *Miosite dos músculos mastigatórios: relato de caso.* BS thesis. Brasil, 2019.
4. MONTEIRO, BÊTANIA SOUZA, et al. "Células-tronco mesenquimais." *Ciência Rural* 40, 238-245, 2010.
5. MARTINS, GABRIELLE ROSEMBLIT, et al. "Células-tronco mesenquimais: características, cultivo e uso na Medicina Veterinária." *Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal: RBHSA* 8.2, 181-202, 2014.
6. BERTASSOLI, BRUNO MACHADO, et al. "Células-tronco mesênquimais de cães e gatos—uma revisão bibliográfica." *REDVET. Revista Electrónica de Veterinaria* 14.9, 1-17, 2013.
7. GONZÁLEZ, F. H. D.; SILVA, S. C. *Introdução à bioquímica clínica veterinária.* ePub rev., atual. e ampl. Porto Alegre: [s.n.], 2022.
8. IYER, SMITA S., MAURICIO ROJAS. "Anti-inflammatory effects of mesenchymal stem cells: novel concept for future therapies." *Expert opinion on biological therapy* 8.5, 569-581, 2008.
9. VETTORATO E, BACCO S. "A comparison of the sedative and analgesic properties of pethidine (meperidine) and butorphanol in dogs. *J Small Anim Pract.*" 52(8):426-32. 2011.
10. GRANHOLM M, et al. "Evaluation of the clinical efficacy and safety of intramuscular and intravenous doses of dexmedetomidine and medetomidine in dogs and their reversal with atipamezole." *Vet Rec.* 2007.
11. KIM, YONGSUN, et al. "Antioxidant and anti-inflammatory effects of intravenously injected adipose derived mesenchymal stem cells in dogs with acute spinal cord injury." *Stem cell research & therapy* 1-10, 2015.
12. MESQUITA JUNIOR, DANILO, et al. "Sistema imunitário-parte II: fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B." *Revista Brasileira de Reumatologia* 50, 552-580, 2010.



# **XIII Colóquio Técnico Científico de Saúde Única, Ciências Agrárias e Meio Ambiente**