

Antiparkinsoniano para tratamento de sequelas neurológicas causadas pela cinomose

Antiparkinsonian for Treatment of Neurological Sequels Caused by Canine Distemper

Mariana Almeida Oliveira¹, Pedro Henrique Ronchi²,
Gabriel Henrique Dufloth Gutschow² & Malcon Andrei Martinez-Pereira^{2,3}

ABSTRACT

Background: Canine distemper (CD) is a highly contagious viral disease caused by the canine distemper virus (CDV). In dogs, CDV infection is characterized by the presentation of systemic and/or neurological signs with viral persistence in some organs, including the central nervous system (CNS). Neurological damages resulting from CD are a defiance for veterinarians, due to occasioned clinical sequels that influence the patient quality of life. The treatment of sequelae should seek to promote the resolution or decrease of the deleterious effects that impede the patient independence. Thus, the present report aims to describe the action of antiparkinsonian medication (levodopa associated with carbidopa) administered to 3 dogs who presented neurological sequels resulting from the canine distemper.

Cases: *Dog 1.* A 9-month-old male mixed breed; *Dog 2.* A 6-month-old male Shih Tzu. *Dog 3.* A 8-years-old bitch mixed breed. All animals were referred for neurological care because presented neurological damages after distemper involvement. Only the *Dog 2* was vaccinated to CD. *Dog 1* (mixed male) had severe myoclonus, lack of proprioception, decreased of muscle tonus and paralysis in both pelvic limbs, associated with a marked thoracolumbar kyphosis. *Dog 2* (a puppy Shih Tzu male) presented myoclonus in PL, proprioceptive loss in thoracic and pelvic limbs, absence of withdrawal reflex in thoracic and pelvic limbs, decrease in muscle tonus in pelvic limb and increase in thoracic limb. *Dog 3* (adult unneutered bitch) presented intense myoclonus, absence of proprioception, decrease in muscle tonus and paresis of pelvic limb. All patients were treated with antiparkinsonian medication (levodopa 250 mg associated with carbidopa 25 mg) with following dosages: *Dog 1* received a commercially available tablet, orally once a day for 30 days, while *Dogs 2* and *3* had doses calculated by extrapolation allometric. For the *Dog 2* it was prescribed 0.25 mg of levodopa and 0.025 mg of carbidopa daily for 30 days. *Dog 3* was treated with 1 mg of levodopa and 0.1 mg of carbidopa patient day for the same period. Thirty days after starting the treatment, the 3 patients were evaluated again, and showed improvement of the motor signs, and the treatment was maintained. At the next return (30 days): *Dog 1* showed significant improvement, however, *Dog 2* started to present epileptic seizures and nystagmus that were treated with levetiracetam, while the *Dog 3* not returned. As *Dog 1* had a better prognosis, treatment was maintained for 1 year, with the frequency being changed from 24 h x 24 h to 48 h x 48 h after 30 days and 72x72 h after another 30 days. Unfortunately, *Dog 2* had a worsening of epileptic condition and died, while *Dog 3* died by road-kill.

Discussion: The cases reported are uncommon, because not exist information about the use of antiparkinsonian to treatment of neurological damages occasioned by canine distemper. Although there are emerging therapies, such as the use of mesenchymal stem cells, that can reduce these sequels, the access is still restricted to a few professionals. Thus, the use of medications for demyelinating diseases, as antiparkinsonian, may be an alternative. In fact, the three reported patients showed recovery of the motor and sensorial damages observed, which corroborates with the possibility of a new treatment using antiparkinsonian or other drugs to demyelinating diseases.

Keywords: antiparkinsonian, distemper viroses, neurology, dogs.

Descritores: antiparkinsoniano, cinomose, neurologia, cães.

DOI: 10.22456/1679-9216.125848

Received: 10 August 2022

Accepted: 17 December 2022

Published: 24 January 2023

¹Programa de Residência Médica Veterinária, Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), Canoas, RS, Brazil. ²Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) & ³Setor de Neurologia de Pequenos Animais, Clínica Veterinária Escola (UFSC), Curitiba, SC, Brazil. CORRESPONDENCE: M.A. Oliveira [marealmeida2507@gmail.com]. UFSC. Rodovia Ulysses Gaboardi km 3. CEP 89520-000 Curitiba, SC, Brazil.

INTRODUÇÃO

A cinomose é uma enfermidade altamente contagiosa, que infelizmente mantém elevada taxa de mortalidade, cujo sinais clínicos apresentados variam com a idade e estado imunológico do hospedeiro, dependente da imunização [2,6,9]. Em cães com resposta imune fraca, o vírus é capaz de infectar tecidos epiteliais e o sistema nervoso central (SNC) [1,9]. A infecção no SNC cursa com desmielinização, aguda ou crônica, resultando em tetraparesia parcial ou completa progressiva, sinais vestibulares, epilepsia, demência, espasmos musculares e mioclonia, dismetria, vocalização, resposta de medo, andar em círculos e ataxia propioceptiva [1-3,6,7,9]. Estes sinais aparecerem no decorrer ou podem resultar em sequelas nos pacientes recuperados.

Não existem antivirais específicos, sendo o tratamento de suporte, antibioticoterapia associada a anticonvulsivantes e/ou corticosteroides [7]. Ainda, o tratamento de sequelas neurológicas é um desafio, principalmente as que cursam com alterações neuromusculares. A utilização de células tronco mesenquimais tem se mostrado uma alternativa promissora [4,10,11].

Por outro lado, fármacos utilizados no tratamento de outras doenças desmielinizantes, como a Doença de Parkinson (DP), podem ser aplicados no controle de sequelas decorrentes da cinomose. De fato, a levodopa é a terapia sintomática mais utilizada para DP, por demonstrar maior eficácia antiparkinsoniana, apesar de estudos apontarem que o uso isolado e prolongado pode resultar em efeitos deletérios [12-14]. Contudo, não existem relatos, mesmo que experimental em cães. Assim, o objetivo é relatar 3 casos de cães que apresentaram sequelas neurológicas decorrentes de cinomose e foram tratados com levodopa e carbidopa.

CASOS

Caso 1. Canino, sem raça definida, macho não castrado, 10 meses, 9 kg, foi atendido no Serviço de Neurologia da Clínica Veterinária Escola da Universidade Federal de Santa Catarina (CVE-UFSC). O paciente fora encaminhado por apresentar tremores nos membros pélvicos (MP) progredindo para paralisia (Figura 1). Os sinais iniciaram cerca de 2 meses após ter sido diagnosticado com cinomose. No exame geral foi observado baixo escore corporal (2-5), sem alterações nos demais parâmetros. Contudo, no exame neurológico foi notado mioclonia intensa, ausência de propriocepção, diminuição no tônus muscular (Figura

2) e paralisia em ambos MP, associados à uma acentuada cifose toraco-lombar. No hemograma e exame bioquímico não foram observadas alterações. A abordagem terapêutica foi com levodopa + carbidopa¹ [Parkidopa® - 1 comprimido, VO, SID, durante 30 dias], sendo recomendada fisioterapia de reforço muscular 2 vezes ao dia. Passados os 30 dias, o paciente retornou sendo observado ganho de peso considerável, redução da mioclonia, evolução para paresia, contudo, propriocepção com resposta diminuída (Figura 3). Assim, foi recomendado a manutenção do tratamento, sendo associado omeprazol² [Gaviz V® 10 mg - por animal, v.o, SID]. Decorridos novos 30 dias, observou-se diminuição da cifose toraco-lombar, ausência da mioclonia, propriocepção normal, tônus muscular do MP direito se encontrava normal e do esquerdo diminuído, o que permitia a deambulação, apesar de uma pequena dificuldade em apoiar por muito tempo o MP esquerdo. Sem alterações em novo hemograma e bioquímico. Foi indicada a manutenção do tratamento, sendo alterada a frequência de 24 h x 24 h para 48 h x 48 h após 30 dias e 72 h x 72 h após mais 30 dias. O tratamento foi mantido por 1 ano, sendo retirada a medição após este período. O paciente apresenta, desde então, diminuição da cifose toraco-lombar, ausência da mioclonia, propriocepção normal, recuperação do tônus muscular e deambulação levemente atáxica (Figura 4).

Caso 2. Canino, Shih-Tzu, macho não castrado, 6 meses de idade, esquema imunização completo, 3,4 kg, com relato de diagnóstico e tratamento para cinomose, foi atendido na CVE-UFSC. No exame clínico geral não foi observado alterações significativas, já no exame neurológico apresentou mioclonia em MP, perda proprioceptiva em membro torácico MT e MP, ausência reflexo retirada em MT e MP, diminuição de tônus muscular em MP e aumento em MT. Demais funções normais e sem outras alterações. Considerando o histórico de cinomose e as sequelas neurológicas, iniciou-se o tratamento com a associação levodopa [0,25 mg animal - v.o, SID, 30 dias, dose calculada por extrapolação alométrica e fármaco formulado por manipulação] e carbidopa [0,025 mg animal - VO, SID, 30 dias, dose calculada por extrapolação alométrica e fármaco formulado por manipulação], e omeprazol² [Gaviz V® 10 mg por animal - v.o, SID, durante 30 dias], sendo solicitado retorno ao fim do tratamento. No retorno foi observado mioclonia diminuída, recuperação parcial da propriocepção em MT e MP,

presença de reflexo retirada MT e MP, melhora de tônus muscular em MP e MT. Demais funções estavam normais e sem outras alterações no exame neurológico, sendo mantido por mais 30 dias e solicitado retorno. Após os 30 dias de tratamento, foi possível observar mioclonia diminuída, melhor propriocepção em MT e MP, reflexo retirada MT e MP, tônus muscular em MP e MT. Demais funções normais e sem outras alterações no exame neurológico, assim foi mantido levodopa e carbidopa, 48 h x 48 h. Após 30 dias, continuou apresentando diminuição dos déficits neurológicos, principalmente das perdas proprioceptivas e de reflexos, mantendo uma leve mioclonia, sendo indicado manter a medicação e alterar para 72 h x 72 h de intervalo, durante 30 dias. Passados 15 dias, paciente retorna com nistagmo e descrição de crise epiléptica focal sendo prescrito levetiracetam [68 mg - v.o, TID, fármaco formulado por manipulação]. Entretanto as crises epilépticas evoluíram para generalizada em 15 dias e o paciente veio a óbito.

Caso 3. Cadela não castrada, 8 anos, 14 kg, não imunizada, foi atendida na CVE-UFSC. Tratada e diagnosticada cinomose a 3 meses, passando a apresentar mioclonia intensa, ausência de propriocepção, diminuição no tônus muscular e paresia MP. Demais funções normais e sem outras alterações no exame neurológico. Hemograma e bioquímico sem alterações. Foi prescrito levodopa [1 mg paciente - v.o, SID, 30 dias, dose calculada por extrapolação alométrica e fármaco formulado por manipulação], carbidopa [0,1 mg paciente - v.o, SID, 30 dias, dose calculada por extrapolação alométrica e fármaco formulado por manipulação], e omeprazol² [Gaviz V[®] 20 mg - 1 comprimido, v.o, SID], durante 30 dias e solicitado retorno. Durante o retorno, no exame neurológico foi observado mioclonia diminuída, propriocepção melhor, melhora de tônus muscular em MP, deambulação recuperada, sem novas alterações. No exame geral foi constatado as demais funções normais. Foi mantido o tratamento por mais 30 dias, porém, paciente não retorna a clínica, sendo avisado o óbito do animal por atropelamento.

DISCUSSÃO

Infelizmente, apesar de ser uma enfermidade amplamente descrita na medicina veterinária, a cinomose ainda se apresenta como um desafio aos clínicos. Fica evidente que a ausência ou as falhas nos



Figura 1. Paciente 1 anteriormente a primeira consulta.



Figura 2. Exame neurológico realizado na primeira avaliação clínica, demonstrando a ausência de tônus muscular no membro pélvico esquerdo.

protocolos de imunização são responsáveis pelas taxas de incidência e prevalência da enfermidade [2,6,9,12].

Das muitas sequelas decorrentes da cinomose, as que mais interferem na qualidade de vida dos



Figura 3. Paciente 1 durante a segunda consulta.



Figura 4. Paciente 1 após um ano de tratamento.

pacientes são as neurológicas, sendo que as manifestações clínico-neurológicas são diversas, por estarem relacionadas às áreas do SNC afetadas pelo vírus [7]. Por outro lado, apesar de muitos pacientes serem diagnosticados com cinomose podem não demonstrar manifestação clínico-neurológica compatível com a virose, sugerindo que a encefalite relacionada à doença seja mais prevalente do que o relatado na literatura.

Nos 3 casos relatados, a mioclonia foi a seqüela mais constante, assim como déficit proprioceptivo, perda de tônus muscular e fraqueza, culminando em paresia. A ocorrência de crises epiléticas foi descrita como outra decorrência dos quadros de encefalite por cinomose [7]. Estes sinais neurológicos estão relacionados à presença de corpúsculos de inclusão no soma dos neurônios, à instalação do processo inflamatório e à desmielinização provocado pelo vírus, que ocasiona déficits na condução do impulso no axônio neuronal, observadas nas 3 fases da doença (aguda, subaguda e crônica) [1,3,7].

Genericamente, o tratamento da cinomose é sintomático e de suporte [7], por não haverem medicamentos antivirais eficazes ou outros fármacos que sejam considerados bem-sucedidos na terapia da doença. Aos pacientes acometidos por sinais neurológicos, preconiza-se a administração de antibióticos (em especial a sulfametoxazol), glicocorticoides (que possuem limitação de indicação conforme a fase da doença), e antiepiléticos como o fenobarbital ou levetiracetam. Ainda, a mioclonia é considerada como intratável e irreversível nos pacientes [5], sendo acionadas medidas terapêuticas com o intuito de dirimir este sinal, como a acupuntura. Entretanto, mais recentemente a terapia com células tronco mesenquimais tem se mostrado uma alternativa promissora [4,10,11]. Contudo, esta modalidade de terapia ainda é insipiente no nosso

país, apresentando difícil acesso a maioria dos clínicos e sendo onerosa para os tutores, que acabam refutando esta alternativa.

Diante destas impossibilidades, os 3 pacientes relatados foram submetidos ao tratamento com levodopa e carbidopa, uma medicação amplamente utilizada no tratamento de DP. De fato, se considerado que os cães são utilizados como modelos experimentais para o desenvolvimento de fármacos para doenças desmielinizantes, como o Parkinson [8], este fármaco apresentou-se como uma alternativa terapêutica para o tratamento das sequelas neurológicas de cinomose.

Nos 3 pacientes relatados, apesar de serem utilizadas dosagens diferentes, a associação de levodopa e carbidopa reduziu os sinais apresentados, principalmente a mioclonia e as perdas posturais, assim como o observado em humanos [12-14]. De fato, nos 3 casos, as avaliações neurológicas realizadas 30 dias após o início da terapia já revelou melhora dos sinais apresentados, o que continuou sendo observado nos pacientes 1 e 2 após novo intervalo de 30 dias. Ainda, foi possível ampliar o intervalo de frequência entre doses (inicialmente de 24 h x 24 h para 48 h x 48 h e após para 72 h x 72 h), sem que houvesse recidiva ou piora dos sinais neurológicos. Tal observação está relacionada a ação destes fármacos. O levodopa atua em receptores dopaminérgicos estriatais mantendo o nível plasmático constante, proporcionando, portanto, uma estimulação dopaminérgica contínua. Já o carbidopa por não cruzar a barreira hemoliquórica, inibe a descarboxilação extracerebral da levodopa, permitindo maior transporte desta ao cérebro e sua subsequente conversão em dopamina. Com isso, o paciente necessitará de doses menores e em menor frequência da associação para controlar os sinais neurológicos.

Outro dado importante foi a suspensão do tratamento do primeiro caso após 1 ano, sem que fossem observadas novas recidivas ou asseveramento da mioclonia ou dos demais sinais neurológicos apresentados. De forma especulativa, pode-se relacionar esta observação ao fato de se tratar de um animal jovem, na qual a medicação possa ter estimulado a plasticidade sináptica, permitindo que outras conexões substituíssem as deficitárias em decorrência da doença. Isto poderia ter sido corroborado, caso os demais pacientes relatados não tivessem ido à óbito. Ainda, apesar de serem descritas alterações relacionadas a bioquímica hepática, principalmente, em decorrência do uso prolongado do levodopa [12-14], os monitoramentos sanguíneos realizados não demonstraram tais efeitos.

Apesar dos resultados promissores apresentados, a administração deste fármaco ainda carece de maiores estudos na Medicina Veterinária, abrangendo um maior número de pacientes. No entanto, se considerada a melhora na qualidade de vida do paciente, o baixo custo do fármaco e quando comparada com outras terapias emergentes, esta terapia é uma opção muito viável para os clínicos e tutores.

MANUFACTURERS

¹Cristália Produtos Químicos e Farmacêutica Ltda. Itapira, SP, Brazil.

²Agener União Química. São Paulo, SP, Brazil.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

REFERENCES

- 1 **Beineken A., Puff C., Seehusen F. & Baumgärtner W. 2009.** Pathogenesis and immunopathology of systemic and nervous canine distemper. *Veterinary Immunology Immunopathology*. 127(1-2): 1-18. doi: 10.1016/j.vetimm.2008.09.023
- 2 **Biezu G., Casagrande R.A., Ferian P.E., Luciani M.G., Souza J.R., Cristo T.G., Dal Pozo S. & Vargas C.B. 2018.** Ocorrência de parvovirose e cinomose em cães no Planalto Catarinense. *Revista de Ciências Agroveterinárias*. 17(3): 396-401. DOI: 10.5965/223811711732018396
- 3 **Galán A., Gamito A., Carletti B.E., Guisado A., de las Mulas J. M., Pérez J. & Martín E.M. 2014.** Uncommon acute neurologic presentation of canine distemper in 4 adult dogs. *Canadian Veterinary Journal*. 55: 373-378. PMID: PMC3953941
- 4 **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. 2018.** Mesenchymal stem cell infusion for the treatment of neurological sequelae of canine distemper virus: a clinical study. *Genetics and Molecular Research*. 17(4): gmr18088. DOI: 10.4238/gmr18088.
- 5 **Greene C.E. & Appel M.J. 2006.** Canine Distemper. In: Greene C.E. (Ed.). *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. 3rd edn. Philadelphia: Elsevier, pp.25-41.
- 6 **Hass R., Johann J.M., Caetano C.F., Fischer G., Vargas G.D., Vidor T. & Hübner S.O. 2008.** Níveis de anticorpos contra o vírus da cinomose canina e o parvovírus canino em cães não vacinados e vacinados. *Arquivo Brasileiro Medicina Veterinária e Zootecnia*. 60(1): 270-284. DOI: 10.1590/S0102-09352008000100039
- 7 **Headley S.A., Amude A.M., Alfieri A.F., Bracarense A.P.F.R.L. & 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. DOI: 10.5433/1679-0359.2012v33n5p1945
- 8 **Kin K., Yasuhara T., Kameda M. & Date I. 2019.** Animal Models for Parkinson's Disease Research: Trends in the 2000s. *International Journal of Molecular Sciences*. 20(21): 5402. DOI: 10.3390/ijms20215402
- 9 **Martins B.C., Torres B.B.J., Heinemann M.B., Carneiro R.A. & Melo E.G. 2020.** Características epizootiológicas da infecção natural pelo vírus da cinomose canina em Belo Horizonte. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 72(3): 778-786. DOI: 10.1590/1678-4162-11321
- 10 **Monteiro B.A. 2017.** Efeitos da terapia com células tronco mesenquimais em afecções do sistema nervoso de cães. 53f. Botucatu, SP. Tese (Doutorado em Biotecnologia Animal) – Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia Animal, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, São Paulo. [Fonte: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/151543>].
- 11 **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. 2016.** Controversial results of therapy with mesenchymal stem cells in the acute phase of canine distemper disease. *Genetics and Molecular Research*. 15(2): gmr.15028310. DOI: 10.4238/gmr.15028310

- 12 Popa L.C., Leucuta D.C., Tohanea N., Popa S.L. & Perju-Dumbrava L. 2020.** Intrajejunal vs oral levodopa-carbidopa therapy in Parkinson disease: A retrospective cohort study. *Medicine*. 99(46): e23249. DOI: 10.1097/MD.00000000000023249
- 13 Stocchi F., Rascol O., Kieburtz K., Poewe W., Jankovic J., Tolosa E., Barone P., Lang A.P. & Olanow C.W. 2010.** Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson Disease. The STRIDE-PD Study. *Annals of Neurology*. 68(1): 18-27. DOI: 10.1002/ana.22060
- 14 Wang L., Li J. & Chen J. 2018.** Levodopa-carbidopa intestinal gel in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Neurology*. 9: 620. DOI: 10.3389/fneur.2018.00620