



CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS -
UNIPAC

Naylla Fernanda Ramalho da Cruz

**APLICAÇÃO DE CÉLULAS-TRONCO COMO TERAPIA NA
OSTEOARTRITE E DISPLASIA COXOFEMORAL CANINA:
revisão de literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Banca
Examinadora do Centro
Universitário Presidente Antônio
Carlos, como exigência parcial
para a obtenção do título de
bacharel em Medicina
Veterinária.

Juiz de Fora
2023



CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS -
UNIPAC

Naylla Fernanda Ramalho da Cruz

**APLICAÇÃO DE CÉLULAS-TRONCO COMO TERAPIA NA
OSTEOARTRITE E DISPLASIA COXOFEMORAL CANINA:
revisão de literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Banca
Examinadora do Centro
Universitário Presidente Antônio
Carlos, como exigência parcial
para obtenção do título de
bacharel em Medicina
Veterinária.

Orientador: Dr. Hugo Vieira
Fajardo

Juiz de Fora
2023

Naylla Fernanda Ramalho da Cruz

**APLICAÇÃO DE CÉLULAS-TRONCO COMO TERAPIA NA
OSTEOARTRITE E DISPLASIA COXOFEMORAL CANINA: revisão de
literatura**

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Mestre Anna Marcela Neves Dias

Prof. Pós graduado em Patologia Clínica Hugo Vieira Fajardo

Med. Vet. Pós graduado em Ortopedia e Traumatologia Hugo Ferreira
Campos

APLICAÇÃO DE CÉLULAS-TRONCO COMO TERAPIA NA OSTEOARTRITE E DISPLASIA COXOFEMORAL CANINA: revisão de literatura

APPLICATION OF STEM CELLS AS THERAPY IN CANINE OSTEOARTHRITIS AND HIP DYSPLASIA: literature review

NAYLLA FERNANDA RAMALHO DA CRUZ ¹, HUGO VIEIRA FAJARDO ²

Resumo

Introdução: As células-tronco, conhecidas como células-mãe, possuem a capacidade de se diferenciar em diversas outras células, tornando-as uma terapia alternativa para várias patologias. Na ortopedia veterinária, as células-tronco desempenham um papel relevante no tratamento de condições como osteoartrite e displasia coxofemoral. **Objetivo:** Revisar sobre a eficácia da utilização das células-tronco como terapia na osteoartrite e displasia coxofemoral canina. **Métodos:** Este trabalho utiliza para sua revisão de literatura a análise de trabalhos pesquisados eletronicamente por meio do banco de dados da internet e livros didáticos. Foram selecionados trabalhos de literatura médico veterinária em línguas inglesa e portuguesa, publicados no período de 2002 a 2023. **Revisão de literatura:** As células-tronco, obtidas de fontes como tecido adiposo e medula óssea, têm a capacidade de regenerar tecido danificado nas articulações, reduzir a inflamação e aliviar a dor. Além disso, os resultados mostram que o tratamento é eficaz em casos de osteoartrite e displasia coxofemoral, resultando em melhorias significativas na mobilidade e na qualidade de vida. Contudo, a pesquisa continua a aprofundar as melhores práticas para garantir a segurança e eficácia dessa terapia. **Considerações finais:** As pesquisas sobre as células-tronco e suas propriedades terapêuticas em cães acometidos por osteoartrite e/ou displasia coxofemoral estão apresentando resultados favoráveis e eficazes, quando feitas corretamente, proporcionando alívio da dor e melhorias na função articular.

Descritores: Célula-tronco; Osteoartrite; Displasia coxofemoral; Terapia celular.

Abstract

Introduction: Stem cells, also known as mother cells, have the ability to differentiate into various other cells, making them an alternative therapy for several pathologies. In veterinary orthopedics, stem cells play a significant role in the treatment of conditions such as osteoarthritis and hip dysplasia. **Objective:** To review the effectiveness of using stem cells as a therapy for canine osteoarthritis and hip dysplasia. **Methods:** This study conducts its literature review by analyzing electronically researched works through internet databases and textbooks. Veterinary medical literature in English and Portuguese published from 2002 to 2022 was selected. **Literature Review:** Studies show that stem cells obtained from sources such as adipose tissue and bone marrow have the capacity to regenerate damaged joint tissue, reduce inflammation, and alleviate pain. Furthermore, the results indicate that stem cell treatment is effective in cases of osteoarthritis and hip dysplasia, leading to significant improvements in mobility

¹ Acadêmica do Curso de Medicina Veterinária no Centro Universitário Antônio Carlos – UNIPAC – Juiz de Fora - MG

² Médico Veterinário, Professor do Curso de Medicina Veterinária no Centro Universitário Presidente Antônio Carlos – UNIPAC, Pós Graduado em Patologia Clínica

and quality of life. However, research continues to delve into best practices to ensure the safety and efficacy of this therapy. **Final Remarks:** Research on stem cells and their therapeutic properties in dogs affected by osteoarthritis and/or hip dysplasia is yielding favorable and effective results when conducted correctly, providing pain relief and improvements in joint function.

Keywords: Stem cells; Osteoarthritis; Hip dysplasia; Cellular therapy.

INTRODUÇÃO

As células-tronco (CTs), também chamadas de células-mãe, são encontradas no organismo de seres humanos e animais e têm a capacidade de se diferenciar em diversas outras células, essa característica permite o uso das mesmas como terapia alternativa para patologias musculares, ortopédicas, neurológicas e outras. São encontradas em alguns tecidos do organismo desenvolvido ou durante o desenvolvimento, para isolá-las, as células-mãe são coletadas do próprio paciente ou de um cão doador, na medula óssea (devido à alta carga celular encontrada e à facilidade de acesso) ou em tecido adiposo. Posteriormente, são cultivadas em laboratório e introduzidas no organismo do paciente acometido a fim de melhorar o bem-estar e, conseqüentemente, a qualidade de vida do cão.^{1,2}

As células-tronco somáticas, também conhecidas como células-tronco adultas, são células multipotentes que não possuem a capacidade de se diferenciar em qualquer tipo de célula, são encontradas no organismo já desenvolvido, em locais como a medula óssea e tecido adiposo, mas também podem ser identificadas em outras estruturas. É importante ressaltar que as células-tronco somáticas englobam diversas outras células-tronco essenciais para a homeostasia do organismo, como as células-tronco hematopoiéticas e células-tronco mesenquimais.⁹ Já as CT's embrionárias são denominadas pluripotentes por serem capazes de se diferenciar em qualquer tipo de célula, o que as torna amplamente aplicáveis em terapia celular, essas são encontradas no interior do blastocisto durante o estágio inicial do desenvolvimento embrionário.¹⁰

No campo da ortopedia, as células-tronco têm uma participação importante tanto em ossos saudáveis quanto em casos de patologias como a osteoartrite e a displasia coxofemoral, que limitam a mobilidade dos cães e causam dores intensas.^{1,2} A osteoartrite é uma anomalia articular que causa

desgaste e degeneração na articulação afetada e é mais comum em cães idosos ou de porte médio/grande, embora também possa afetar outros.^{3,4} A displasia coxofemoral ocorre devido a um desenvolvimento atípico da articulação coxofemoral encontrada na pelve, popularmente conhecida como articulação do quadril. Possui maior incidência em cães de rápido crescimento e grande porte que possuem ascendentes portadores desta patologia^{5,6}

As pesquisas sobre as células-tronco e suas propriedades terapêuticas em cães acometidos por osteoartrite e/ou displasia coxofemoral estão apresentando resultados favoráveis e eficazes, pois são bem toleradas pelo organismo quando a terapia celular é feita corretamente, proporcionando um amplo alívio da dor e melhorias na função articular. Ainda assim, os estudos estão sendo aprofundados a fim de promover a segurança durante o tratamento e o pós-tratamento.^{3,7,8}

MÉTODOS

Esta pesquisa referiu-se a um estudo bibliográfico e análise crítica de trabalhos pesquisados por meio de bancos de dados como Scielo, google acadêmico, Pubvet. Além de pesquisa em endereços eletrônicos governamentais, endereços eletrônicos de laboratórios licenciados e livros didáticos. Foram selecionados trabalhos de literatura médica inglesa e portuguesa publicados entre os anos de 2002 e 2023.

REVISÃO DE LITERATURA

Estrutura óssea e Células-tronco

Os ossos são estruturas complexas e vitais para a locomoção e proteção de diversas partes do corpo animal. É essencial conhecer a fisiologia e anatomia óssea para elaborar um diagnóstico preciso e um tratamento eficaz para as patologias que acometem os ossos, ligamentos e articulações.^{1,11} São versáteis, ativos metabolicamente e compostos por diversas células em diferentes estados de desenvolvimento, é constantemente renovado e remodelado devido à ação dos osteoclastos, osteoblastos e osteócitos.¹¹

Os osteoclastos (Figura 1 a) são células de grande tamanho e com inúmeros núcleos, altamente especializadas na absorção da estrutura óssea, tais células podem ser encontradas nas superfícies dos ossos, principalmente no interior (endóstio) e, ocasionalmente, na camada externa (perióstio).^{1,12} A “zona clara” (Figura 1^a a) é encontrada na superfície ativa do osteoclasto, onde há um citoplasma com poucas organelas e rico em actina, com diversos prolongamentos direcionados a matriz óssea, criando um ambiente fechado, onde ocorre a reabsorção óssea, para isto, o osteoclasto secreta ácido, colagenase e enzimas hidrolíticas, que quebram a matriz orgânica e dissolvem o cálcio.¹²

As células chamadas osteoblastos (Figura 1 b), estão situadas na periferia óssea, quando ativados possuem o formato de um cubo e com citoplasma basofílico, quando pouco ativos são achatados e com pouca basofilia. A medida em que os osteoblastos produzem e liberam os componentes da estrutura óssea, cada célula fica envolvida por essa estrutura criada, neste momento, a célula é aprisionada e passa a ser chamada de osteócito (são de extrema importância para a manutenção da matriz óssea).^{1,12,13}

A matriz óssea (Figura 1 b) constitui-se de duas partes: inorgânica e orgânica. A parte inorgânica representa mais da metade da matriz óssea e é composta predominantemente por íons de cálcio, fosfato, magnésio, potássio, sódio e entre outros. A parte orgânica, equivale a cerca de 35% do peso ósseo e consiste em fibras compostas por colágeno do tipo I, juntamente com proteoglicanos e glicoproteínas (em menor quantidade). Quando o osso perde sua porção inorgânica, torna-se rígido, porém quebradiço e caso perca a parte orgânica, se tornará extremamente flexível.^{11,12}

O processo de ossificação ocorre a partir de dois tipos: intramembranosa e endocondral. Na intramembranosa a ossificação inicia no ponto central, onde células-tronco mesenquimais se especializam em grupos de osteoblastos, esses produzem uma substância não mineralizada chamada osteóide, que posteriormente se torna rígida e envolve os próprios osteoblastos, transformando-se em osteócitos. Vários grupos de células se desenvolvem ao mesmo tempo nesse centro, dando origem a uma rede de estruturas ósseas com aspecto esponjoso. Os centros de ossificação expandem e se combinam,

substituindo o tecido não especializado por tecido ósseo recentemente formado.¹² No processo de ossificação endocondral, o tecido cartilaginoso é transformado em tecido ósseo, pela perda gradual da cartilagem hialina por conta do aumento de tamanho dos condrócitos resultando na diminuição da matriz cartilaginosa e deposição de minério na matriz, em consequência, ocorre a morte dos condrócitos.^{12,13}

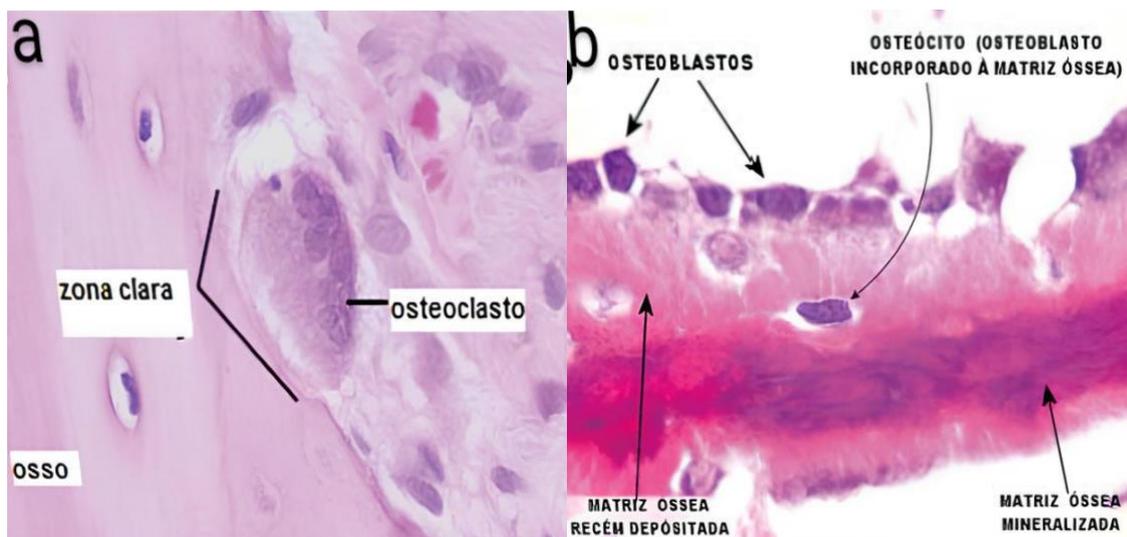


Figura 1: Em “a” trata-se de uma fotomicroscopia evidenciando a zona clara e os osteoclastos, em “b” fotomicroscopia dos osteoblastos e da matriz óssea.

Fonte: da Silva¹²

A classificação dos ossos consiste em: ossos curtos, planos e os longos. Os ossos longos são divididos em diáfise (parte superficial interna do corpo ósseo, na qual se encontra a cavidade medular) e epífises (partes extremas do osso, com característica esponjosa).^{1,11} Na cavidade medular e nos espaços intersticiais do osso esponjoso é encontrado a medula. Durante o crescimento dos animais, a hematopoese (produção de células sanguíneas) ocorre nos ossos longos e chatos, mas à medida que envelhecem, a região do canal medular é substituída por tecido adiposo, restringindo a medula ativa às áreas de osso esponjoso, tornando-a medula óssea amarela, que fica em estado de latência.^{14,15}

As articulações desempenham um papel crucial na mobilidade, na conexão entre os ossos e na absorção de choques. Existem diversas categorias de articulações, incluindo articulações fibrosas, cartilaginosas e

sinoviais, todas classificadas como articulações móveis ou diartrodiais.¹¹ Articulações fibrosas são localizadas no crânio e consistem em faixas de tecido fibroso que delimitam e unem as extremidades dos ossos. Por outro lado, as articulações cartilagosas são mais comuns em indivíduos jovens, já que, com o crescimento, a cartilagem é gradualmente substituída por tecido ósseo. Em animais com idade mais avançada, há o aparecimento de estruturas mineralizadas que indicam um espessamento da camada mineralizada da cartilagem articular, essa camada fixa a cartilagem articular no osso subcondral e regula a difusão de substâncias entre os ossos e a cartilagem, esta não possui circulação sanguínea, nervos e vasos linfáticos, sua nutrição é oriunda do fluido sinovial e em pequena parte dos vasos subcondrais.^{1,11}

Articulações sinoviais possuem a capacidade de unir os ossos, promovendo a articulação e movimentação entre eles, sua principal característica é a presença de um líquido translúcido com aspecto de clara de ovo, chamado sinóvia, que nutre a cartilagem hialina e lubrifica as extremidades dos ossos. Essa articulação é formada por diversas estruturas, incluindo a cápsula articular, que envolve as epífises dos ossos que serão unidos e, em sua camada mais profunda, secreta o líquido sinovial, e a cartilagem articular, que reveste a superfície articular do osso.^{1,11,16}

A coleta de medula óssea é realizada para diagnóstico e a obtenção de células pluripotentes visando o tratamento de diversas patologias. As células-tronco (CT's) são indiferenciadas e multipotentes, podendo ser embriogênica, quando encontrada no embrião, ou somáticas, quando encontradas em fetos desenvolvidos, recém-nascidos e em adultos. A medula óssea abriga as células mesenquimais, que são adultas e possuem a capacidade de se diferenciar em várias linhagens de tecido conjuntivo, como osteócitos e condrócitos. Devido a essa alta capacidade em se diferenciar, se tornaram de grande valia no campo da medicina veterinária regenerativa, com o objetivo de recuperar funções perdidas e melhorar a qualidade de vida com a reintrodução destas células diferenciadas.^{2,15}

Osteoartrite em cães

A osteoartrite se caracteriza pela degradação da cartilagem articular, afetando cães em idade avançada ou devido a tensões provocadas por fatores

como a displasia coxofemoral ou traumas.^{1,19} A fisiopatologia envolve a produção de mediadores inflamatórios pelos sinoviócitos, condrócitos e monócitos em resposta à liberação de fragmentos de colágeno e proteoglicanos no líquido sinovial resultante de uma lesão. Para contextualizar, na osteoartrite, observa-se uma diminuição das substâncias anti-inflamatórias e um aumento das substâncias pró-inflamatórias. Devido ao elevado nível de citocinas inflamatórias e enzimas de degradação na sinóvia, ocorre a morte das células da cartilagem (condrócitos) e estimula as células da membrana sinovial a liberar citocinas inflamatórias e atrair células inflamatórias, contribuindo para a degradação da cartilagem articular.^{17,18}

A cartilagem articular é uma estrutura desprovida de inervação, o que dificulta o diagnóstico por imagens radiográficas, é possível visualizar, em grande parte, quando já há um comprometimento ósseo (Figura 2), sendo assim, é de extrema importância realizar um diagnóstico precoce com base na avaliação clínica e nos relatos fornecidos pelo tutor.^{19,20} Os principais sintomas característicos da osteoartrite incluem dor nas articulações, rigidez, dificuldade de locomoção, limitação ou impossibilidade de praticar atividades físicas, alterações comportamentais, às vezes sutis, devido à capacidade dos quadrúpedes de proteger o membro lesionado com a redistribuição do peso afim de minimizar o desconforto articular.¹⁷⁻¹⁹



Figura 2: Raio-X evidenciando a presença de osteófitos (seta branca), achatamento da cabeça do fêmur (seta longa preta), arrasamento do acetábulo e remodelação óssea do colo femoral (seta curta preta).

Fonte: Cardoso LC ¹⁸

Displasia Coxofemoral

Os componentes fundamentais da pelve são o ísquio, o ílio e o púbis, que se unem para criar o acetábulo, uma ampla cavidade cotiloide que se conecta com a cabeça do fêmur através do ligamento redondo. A articulação que faz a junção da região pélvica e do fêmur (articulação coxofemoral) é classificada como articulação sinovial pois apresenta a sinóvia, cápsula e cartilagem articular.^{11,21}

A displasia coxofemoral acomete em grande maioria os cães de grande porte ou que tiveram um crescimento rápido, embora não descarte o aparecimento em cães menores. Esta patologia é uma condição que envolve o desenvolvimento anormal da articulação da pelve, ocorre em um ou ambos os lados do corpo e resulta no deslocamento parcial da articulação, resultando na instabilidade da articulação e à falta de alinhamento adequado, com inflamação persistente, formação de osteófitos e subluxação da cabeça femoral, com isto ocorre a remodelação óssea na região da pelve, que afeta o tamanho da cabeça femoral, o colo femoral e o acetábulo, causando uma incongruência entre a cabeça femoral e o acetábulo, culminando, de forma secundária, a osteoartrite.^{5,8,21}

Para diagnóstico da displasia coxofemoral, é feito inicialmente com base no histórico do animal (através de uma anamnese detalhada com o tutor) e nos sintomas que apresenta (claudicação, peso deslocado para os membros anteriores, dorso arqueado, entre outras). O diagnóstico definitivo, é feito através da realização de radiografia (Figura 3) e com base nas imagens obtidas juntamente com os sinais clínicos, permitir a avaliação da gravidade em que a articulação acometida se encontra.^{5,6}



Figura 3: Imagem radiográfica de paciente afetado com displasia coxofemoral severa, com arrasamento acetabular, aumento de espessura do colo femoral e mudança na conformação da cabeça do fêmur.

Fonte: Brasil MN ²¹

Terapia celular em casos de Osteoartrite e Displasia Coxofemoral

Nas últimas décadas ascendeu consideravelmente a pesquisa das células-tronco como uma alternativa para o tratamento de diversas enfermidades, devido sua alta capacidade de diferenciação e regeneração. Como desdobramento desse processo, houve uma notável ampliação no entendimento das características dessas células, simultaneamente ao reconhecimento do seu potencial terapêutico em diversas áreas, incluindo na ortopedia veterinária.^{7,22} As células-tronco mesenquimais (CTM) podem ser encontradas em diversos tecidos, sendo o mais comum na medula óssea (Figura 4 A) e no tecido adiposo (Figura 4 B), a quantidade obtidas desses tecidos pode variar sendo priorizado para coleta as fontes com fácil acesso e abundância celular.²⁴

O tecido adiposo possui níveis altíssimos de células-tronco e possuem acessibilidade para coleta, através de uma incisão subcutânea na região abdominal, inguinal ou na parede torácica. No processo de isolamento, as enzimas, como a colagenase, são usadas para digerir o tecido, resultando em uma amostra chamada de estroma vascular, que contém várias células, incluindo as CTM's.^{2,7} A coleta de CTM na medula óssea (Figura 5) pode ser feita pela punção aspirativa na epífise dos ossos longos ou em algumas estruturas do ílio, utilizando mandril e seringa, para após serem cultivadas e

isoladas em laboratório, para posteriormente inseridas no organismo receptor. Além disso, as células-mãe mesenquimais podem retiradas do próprio cão em que irá ser aplicada posteriormente (autólogas) ou de um cão doador (alogênica).²⁴

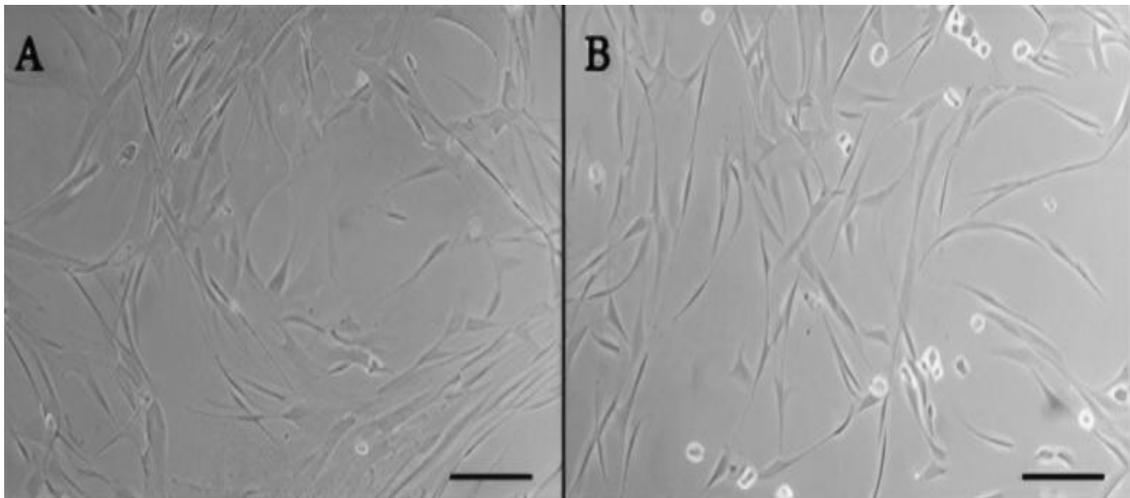


Figura 4: Em A, fotomicroscopia das células-tronco mesenquimais encontrados na medula óssea. Em B, fotomicroscopia das células-tronco mesenquimais encontradas no tecido adiposo.

Fonte: Alves, et al²⁴

Para utilização das CT's em casos de cães afetados por osteoartrite ou displasia coxofemoral, é necessário uma avaliação clínica minuciosa do paciente que será submetido a esta terapia e acompanhamento pelo Médico Veterinário no pré e pós aplicações afim de monitorar possíveis reações. Em alguns casos, já surgem melhoras a partir da primeira sessão de aplicação intra-articular de CT's, em outros, são necessários mais aplicações (varia de acordo com o grau da lesão e local acometido).²³

De acordo com a literatura científica, a aplicação única de CTM's diretamente na articulação demonstrou reduzir a destruição da cartilagem e a diminuição do processo inflamatório nas articulações em cães. Essas, são capazes de modular o sistema imunológico regulando a atividade das células de defesa envolvidas no avanço da displasia coxofemoral, e de forma secundária, osteoartrite. As CTM's, desempenham um papel na inibição da ativação de macrófagos inflamatórios do tipo M1, promovendo sua conversão em macrófagos do tipo M2, conhecidos por suas propriedades anti-inflamatórias. Além disso, contribuem para a diminuir a ativação de células

inflamatórias do tipo Th1 CD4+ e estimulam a produção de linfócitos T regulatórios, resultando na redução da inflamação nas articulações, também estimulam a produção de sinóvia, se diferenciam em condroblastos e condrócitos, contribuindo para regeneração da tecidual e da cartilagem afetada.^{7,23,25}



Figura 5: Raio-x de coleta de medula óssea em porção do ílio e epífise do fêmur, utilizando agulha de Steiss.

Fonte: Müller, et al ¹⁴

Destarte, a terapia com células-tronco em pacientes acometidos pela displasia coxofemoral e/ou osteoartrite visa promover alívio das dores causadas por essas patologias e consequentemente melhorar o bem-estar, fato este, que vem sendo confirmado através de diversos estudos envolvendo a terapia celular.^{20,25}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A osteoartrite e a displasia coxofemoral são enfermidades ortopédicas incapacitantes que comprometem o bem-estar dos cães. Sendo assim, as células-tronco surgem como uma alternativa promissora afim de estimular a regeneração do tecido cartilaginoso articular e melhorar a mobilidade dos cães acometidos. É importante ressaltar que, embora os resultados sejam favoráveis, os estudos nesta área são constantes, sempre com atualizações através de pesquisas para aprofundar as melhores abordagens, estabelecer protocolos de tratamento ideais, avaliar a segurança a longo prazo e ampliar o entendimento dos mecanismos de atuação das células-tronco. Com evolução,

esta terapia se torna cada vez mais eficaz e acessível, contribuindo para melhora da qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- 1 Zachary JF, McDavin MD. Bases da Patologia em Veterinária. 5a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2013.
- 2 Viscondi ES, Dias FGG, Sá Rocha TAS, Pereira LF, Dias LGGG. Células-tronco em pequenos animais. Enciclopédia Biosfera. 2013; 9(16): 635-47.
- 3 Cuervo B, Rubio M, Sopena J, Dominguez JM, Vilar J, Morales M, et al. Hip Osteoarthritis in dogs: A Randomized Study Using Mesenchymal Stem cells from adipose tissue and plasma rich in growth factors. International Journal of Molecular Sciences. 2014; 15(8): 13437-60.
- 4 Ferrari MC, Leandro D, de Conti JB, Carneiro PM, Sontag SC. Terapêutica da osteoartrite em pequenos animais: métodos farmacológicos, não farmacológicos e novas medidas terapêuticas. Enciclopédia Biosfera. 2018; 15(27): 74-89.
- 5 Lima BB, Dias FGG, Pereira LF, Conceição MEBA, Sá Rocha TAS, Honsho CS et al. Diagnóstico e tratamento conservador da displasia coxofemoral em cães. Revista Investigação Medicina Veterinária. 2015; 14(1): 78-82.
- 6 Minto BW, Souza VL, Brandão CVS, Mori ES, Morishin Filho MM, Ranzani JJT. Avaliação clínica da denervação acetabular em cães com displasia coxofemoral atendidos no Hospital Veterinário da FMVZ – Botucatu/SP. Veterinária e Zootecnia. 2012; 19(1): 91-8.
- 7 Ourofino Saúde Animal. [texto na internet]. 2022 [citado 2023 Abr 12]. Disponível em: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.ourofinopet.com/static/site/pdfs/Apostila_Capacitacao_NeoStem_A4_0422OF01.pdf&ved=2ahUKEwiU8ZeCz-n-AhW4CbkGHQUoAJgQFnoECC4QAQ&usg=AOvVaw3sqKX89xOby-_3_n9Yqqf6
- 8 Feitosa MC, Guerrera UM, Siqueira JO, Feitosa RO, Soares AF, Teixeira MW. Células-tronco mesenquimais para tratamento de displasia coxofemoral em cães. Acta Scientiae Veterinariae. 2022; 50(769): 1-5.
- 9 Grinfeld S, Gomes RGC. Células-tronco: um breve estudo. International Journal of dentistry. 2004; 3(1): 324-9.
- 10 Rocha AS, Maia L, Guastali MD, Volpato R, Landim e Alvarenga FC. Considerações sobre as células-tronco embrionárias. Veterinária e Zootecnia. 2012; 19(3): 303-13.

11 Dyce KM, Sack WO, Wensing CJG. Tratado de Anatomia Veterinária. 5a ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan; 2019.

12 Aires MB, Soares RC, da Silva SO, Ting E. Histologia Básica. São Cristóvão: CESAD; 2011.

13 Judas F, Palma P, Falacho RI, Figueiredo H. Estrutura e dinâmica do tecido ósseo [Texto de apoio para alunos de Mestrado]. Coimbra: Universidade de Coimbra; 2012.

14 Müller DCM, Pippi NL, Basso PC, OlssonDC, Santos Junior EB, Guerra ACO. Técnicas e sítios de coleta de medula óssea em cães e gatos. Ciência Rural. 2009; 39(7): 2243-51.

15 Rodrigues CM, da Cruz PLT, Basso PC, Fritzen HS, Müller DCM. Medula Óssea: por que, onde e como coletar em cães e gatos?. In: XX Seminário de Iniciação Científica: 2012; Ijuí. Anais. Ijuí: UNIJUÍ; 2012. p.1-5.

16 de França GLM. Anatomia das articulações sinoviais do quadril do joelho tarsocrural em bugios (*Alouatta belzebe* LINNAEUS, 1766) [Tese]. Uberlândia: Universidade Federal de Uberlândia; 2020.

17 da Silva HC. Avaliação clínica de cães com osteoartrite secundária à displasia coxofemoral tratados com curcumina como coadjuvante terapêutico [Monografia]. Tubarões: Universidade do Sul de Santa Catarina; 2017.

18 Cardoso LC. Avaliação dos sinais de estadiamento de cães com osteoartrite através do protocolo Coast [Dissertação]. Lisboa: Universidade de Lisboa; 2020.

19 Rosseto LP, Moraes PC, Camplesi AC, Facin AC, Dias LGGG. Alternativas no tratamento da osteoartrite. Investigaçã. 2018; 17(3): 6-12.

20 Vetoquinol. Osteoartrite Novas tendências terapêuticas. 2021

21 Brasil MN. Displasia coxofemoral: Estudo retrospectivo de uma população de cães atendidos no Hospital Veterinário UNISUL (2014-2019). [Monografia]. Tubarões: Universidade do Sul de Santa Catarina; 2019.

22 Laurentino BC, Leme AS, Campos G, de Oliveira ID, Repetti CFS. O uso de células tronco como terapêutica adjuvante no tratamento de cães com displasia Coxofemoral. In: Pereira AM, Silva AS, de Araújo ACP, Rocha ASC, de Souza AB, da Silva AM, Leme AS, et al. Ciências Veterinárias: Patologias, saúde e produção animal 2. Ponta Grossa: Atena Editora; 2023; p.65-74

23 Batista LA. Células-tronco mesenquimais no tratamento da osteoartrose canina [Monografia]. Gama: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos; 2022.

24 Alves EGL, Serakides R, Rosado IR, Boeloni JN, Ocarino NM, Rezende CMF. Isolamento e cultivo de células tronco mesenquimais extraídas do tecido adiposo e medula óssea de cães. *Ciência Animal Brasileira*. 2017; 18: 1-14.

25 Pantoja LF. Terapia celular em cães com Displasia coxofemoral [Dissertação]. Bélem: Universidade Rural da Amazônia; 2018.