

## CELULAS TRONCO, CONCEITOS E SUA APLICAÇÃO NA MEDICINA VETERINÁRIA STEM CELLS, CONCEPTS AND THEIR APPLICATION IN VETERINARY MEDICINE

Gustavo Luciano leite<sup>1</sup>, Lucas Cardoso Pereira<sup>2</sup>

1 Aluno do Curso de Medicina veterinária

2 Professor Doutor do Curso de Medicina veterinária

### Resumo:

A terapia com células-tronco em animais é um campo inovador com aplicação clínica promissora para tratar diversas doenças na medicina veterinária. Essas células têm três características distintas: são não especializadas, não diferenciadas e podem ser induzidas a se diferenciar em células com funções especiais sob certas condições. O objetivo deste trabalho foi realizar, através da revisão de literatura, uma análise de dados de estudos sobre o uso de células tronco na terapia animal, e apresentar algumas de suas aplicações e indicações na medicina veterinária. Foram consultadas bases de dados científicos (NIH, Google, Google Acadêmico, PubMed) para revisar estudos sobre células-tronco e suas aplicações terapêuticas em animais. A revisão seguiu seis etapas: classificação das células-tronco, características e plasticidade das células-tronco adultas, células-tronco mesenquimais, células-tronco hematopoiéticas e terapia celular. As células tronco podem ser classificadas quanto à potencialidade e quanto à natureza na grande maioria facilmente isoladas e cultivadas in vitro, com ampla capacidade de diferenciação em diversos tipos celulares. Elas apresentam plasticidade, podendo se diferenciar em células de outros tecidos, mesmo de folhetos embrionários diferentes. Esses estudos demonstraram a eficácia das células tronco em animais afetados por distúrbios do sistema nervoso, úlceras de córnea, aplasia medular, lesão medular, lesões tendíneas, asma, lesões cutâneas, osteoartroses. Sendo um campo promissor, com potencial terapêutico significativo, especialmente as células tronco mesenquimais, que podem ser diferenciadas em múltiplos tipos celulares. Porém mais pesquisas são necessárias para entender seu potencial terapêutico e estabelecer diretrizes clínicas para suas aplicações.

### Abstract:

Stem cell therapy in animals is an innovative field with promising clinical application to treat various diseases in veterinary medicine. These cells have three distinguishing characteristics: they are unspecialized, undifferentiated, and can be induced to differentiate into cells with special functions under certain conditions. The objective of this work was to carry out, through a literature review, an analysis of data from studies on the use of stem cells in animal therapy, and to present some of their applications and indications in veterinary medicine. Scientific databases (NIH, Google, Google Scholar, PubMed) were consulted to review studies on stem cells and their therapeutic applications in animals. The review followed six steps: classification of stem cells, characteristics and plasticity of adult stem cells, mesenchymal stem cells, hematopoietic stem cells and cell therapy. Stem cells can be classified according to their potential and nature, the vast majority of which are easily isolated and cultivated in vitro, with a broad capacity for differentiation into different cell types. They show plasticity and can differentiate into cells from other tissues, even from different embryonic layers. These studies demonstrated the effectiveness of stem cells in animals affected by nervous system disorders, corneal ulcers, spinal aplasia, spinal cord injury, tendon injuries, asthma, skin lesions, osteoarthritis. Being a promising field, with significant therapeutic potential, especially mesenchymal stem cells, which can be differentiated into multiple cell types. However, more research is needed to understand its therapeutic potential and establish clinical guidelines for its applications.

**Palavras-Chave:** células-tronco; terapia celular; células-tronco mesenquimais; células-tronco adultas; terapia animal.

**Contato:** [gustavo.leite@souicesp.com.br](mailto:gustavo.leite@souicesp.com.br); [lucas.cardoso@icesp.edu.br](mailto:lucas.cardoso@icesp.edu.br);

### Introdução

No início dos anos 60 Ernest A. McCulloch e James E. Till observaram a presença de colônias hematopoiéticas no baço de camundongos irradiados (expostos a diferentes doses de radiação) que haviam recebido transplante de medula, surgindo o conceito de células-tronco. Pois nesses experimentos essas colônias eram

derivadas de uma única célula, a célula-tronco (CT) (JAMES *et al.*, 1964).

Outros estudos, realizados na mesma década e posteriormente nas décadas de 1970 e 1980 pelo grupo de pesquisa de Alexander Friedenstein ampliaram o potencial de uso das CT. Drzewiecki *et al.* (2010), relata que esses estudos demonstraram a capacidade de autorenovação e diferenciação das células tronco mesenquimais

(CTM). De acordo com Torres (2009), na época, devido à semelhança morfológica com fibroblastos em cultura, foram denominadas unidades formadoras de colônia fibroblástica (UFC-F). Nas décadas seguintes, extensas pesquisas foram desenvolvidas para desvendar o potencial terapêutico das CTM (DRZEWIECKI *et al.*, 2010).

Como um todo a terapia com CT é um campo altamente inovador e promissor, uma vez que essas possuem uma ampla aplicação clínica e podem ser utilizadas como opção de tratamento a uma variedade de doenças dentro da medicina veterinária (QUIMBY, 2018).

De acordo com OLIVEIRA (2007), essas células têm basicamente três características importantes que as distinguem de outros tipos celulares. Primeiramente, são células não especializadas que se renovam por meio de divisão celular. Além disso, são células não diferenciadas e, portanto, não especializadas. Dessa forma, sobre certas condições fisiológicas e experimentais (meios artificiais), podem ser induzidas a se tornarem células com funções especiais pré-desejadas, como por exemplo células contráteis de músculo cardíaco, células hepáticas ou até mesmo de outros tecidos (OLIVEIRA, 2007; BYDLOWSKI *et al.*, 2009). E assim que a CT se torna mais especializada, seu potencial de diferenciação torna-se limitado (NIH, 2006).

O objetivo deste trabalho foi realizar, através da revisão de literatura, uma análise de dados de estudos sobre o uso de CT na terapia animal, e

apresentar seus conceitos e algumas de suas aplicações e indicações na medicina veterinária.

## Materiais e métodos

Para esta revisão, foram consultadas bases de dados científicos como National Institutes of Health (NIH), Google, Google Acadêmico e PubMed utilizando termos de busca relacionados às células-tronco, terapia animal, células tronco mesenquimais, terapia celular, células tronco adultas. Foram selecionados estudos relevantes que abordassem células tronco, o uso de células-tronco em diferentes espécies animais e suas aplicações terapêuticas.

O presente trabalho foi realizado seguindo seis etapas, sendo a primeira a classificação das células tronco, a segunda sobre as células tronco adultas e suas características, já a terceira, fala sobre a plasticidade dessas células tronco adultas, em seguida a quarta etapa que aborda as células tronco mesenquimais, em sequência a quinta fala sobre as células tronco hematopoiéticas e por último a sexta etapa aborda a terapia celular, onde trás pesquisas mostrando o potencial terapêutico das células tronco.

## Classificação das Células Tronco

De acordo Zatz (2004), as CT podem ser classificadas de acordo com sua potencialidade de diferenciação, em totipotentes, pluripotentes, multipotentes, oligopotentes e unipotentes (TABELA 1).

Classificação	Definição	Potencial de Diferenciação	Exemplo
Totipotentes	Células que podem se diferenciar em todos os tipos celulares, incluindo tecidos embrionários e extraembrionários.	Pode gerar um organismo completo.	Zigoto (primeiras células após a fertilização)
Pluripotentes	Células que podem se diferenciar em quase todos os tipos celulares, exceto tecidos extraembrionários.	Pode gerar qualquer célula dos três folhetos embrionários (ectoderma, mesoderma, endoderma).	Células-tronco embrionárias
Multipotentes	Células que podem se diferenciar em um número limitado de tipos celulares relacionados.	Pode gerar células de uma família de células específica.	Células-tronco hematopoiéticas
Oligopotentes	Células que podem se diferenciar em poucos tipos celulares.	Pode gerar alguns tipos de células dentro de um tecido específico.	Células progenitoras mieloides
Unipotentes	Células que podem se diferenciar em um único tipo celular.	Capacidade de autorrenovação, mas limitada a um único tipo celular.	Células-tronco musculares (mioblastos)

Tabela 1 – classificação das células tronco quanto a sua potencialidade.

Fonte: (ZATZ *et al.*, 2004)

Células totipotentes são capazes de gerar todos os tipos celulares, embrionários e extraembrionários, como o zigoto e o blastômero. A origem das células totipotentes são célula-ovo, óvulo fecundado ou obtida a partir da transferência de núcleo somático (ZAGO, 2006). Esse tipo celular são as únicas células que conseguem se diferenciar em todos os tipos de tecidos, inclusive placenta e anexos embrionários (LAKSHMIPATHY *et al.*, 2005; COLOMÉ, 2007).

Já as células pluripotentes podem se diferenciar em todos os tipos celulares que formam um embrião e indivíduo adulto, com exceção das membranas embrionárias, placenta e anexos embrionários (SCHWINDT *et al.*, 2005). São provenientes da massa interna do blastocisto, sendo também denominadas de células tronco embrionárias (CTE) e em uma fase mais avançada do desenvolvimento fetal (entre quinta e décima semana), podem ser retiradas células da região da prega gonadal que originarão unidades pluripotentes, geralmente denominadas células embrionárias germinais (COLOMÉ, 2007). As CTE são capazes de dar origem em aproximadamente mais de 250 tipos celulares de diferentes tecidos (ZAGO, 2006).

Outro tipo são as CT multipotentes são células isoladas de vários órgãos adultos, são células autorrenováveis e que podem se diferenciar em múltiplos tipos celulares de órgãos específicos (NARDI e MEIRELLES, 2006). Normalmente, originam células de um subgrupo de linhagens celulares do mesmo folheto embrionário, como as células-tronco mesenquimais (CTM), CT hematopoiéticas (CTH) e CT neurais (ZATZ, 2004; MEIRELLES *et al.*, 2006).

Existem, ainda, as células oligopotentes, capazes de gerar células mais restritas a uma linhagem que as multipotentes, e também, as unipotentes, que possuem nenhum ou limitado poder de renovação e originam apenas um único tipo celular maduro. Ambas devem ser consideradas células progenitoras (CPr) e não propriamente células tronco (SCHWINDT *et al.*, 2005; COLOMÉ, 2007). As CT oligopotentes ainda carecem de mais estudos, mas é possível inferir que são encontradas no trato intestinal, enquanto as unipotentes estão presentes, por exemplo, no tecido cerebral adulto e na próstata (ZATZ, 2004; ZAGO & COVAS 2004).

Outra forma de se classificar as CT é quanto à sua natureza. As CT podem ser classificadas como embrionárias, fetais e adultas (SANTOS *et al.*, 2004) e assim definidas:

a) Embrionárias – De acordo com Santos *et al.* (2004), são encontradas apenas nos embriões e são classificadas como totipotentes ou pluripotentes, possuem alto poder de diferenciação. Sua obtenção pode se dar por meio de embriões

congelados ou considerados inviáveis para implantação aqueles que seriam descartados nas clínicas de reprodução assistida ou ainda podem ser produzidos pela clonagem para fins terapêuticos (clonagem terapêutica) (ZAGO & COVAS, 2004; ZATZ, 2004).

b) Fetais – presentes em abundância por todo o organismo em desenvolvimento e possuem maior potencial de autorrenovação. Podem ser isoladas de qualquer tecido, desde que a extração celular ocorra durante sua formação no período fetal. No entanto, há importantes questões éticas envolvidas na extração dessas células em fetos humanos e de animais. As CT fetais, são consideradas multipotentes, com exceção das encontradas no líquido amniótico, que são células pluripotentes (BYDLOWSKI *et al.*, 2009; NIH, 2006).

c) Adultas – são extraídas dos diversos tecidos, como medula óssea, sangue, tecido adiposo, fígado, cordão umbilical e placenta, estas duas últimas consideradas células adultas devido a sua limitada capacidade de diferenciação. Também são encontradas no sistema nervoso, epitélio e outros tecidos. Entretanto, estudos demonstram que a capacidade de diferenciação dessas células é limitada e a maioria dos tecidos não pode ser obtida a partir delas (KUMAR *et al.*, 2005; NIH, 2006).

### **Células tronco adultas (CTA)**

Ao contrário das CTE (células de origem embrionária), as CTA não são capazes de manter suas propriedades por longos períodos em cultura, mas também podem ser induzidas à diferenciação com a administração de fatores de crescimento apropriados ou outros fatores externos (NIH, 2006).

As populações de CTA são encontradas em pequenas quantidades nos tecidos. Exemplo disso ocorre na medula óssea (MO), onde aproximadamente uma a cada 10.000 ou 15.000 células são consideradas CTH. Por isso, atualmente muitas pesquisas vêm sendo direcionadas para o desenvolvimento de técnicas de cultura que propiciem o número de células adequado para terapias com CTA (ARAÚJO *et al.*, 2005).

Uma das fontes mais abundantes e utilizadas para extração de CTA é a MO, amplamente estudada devido ao uso clínico em transplantes em humanos e na medicina veterinária em diversas enfermidades (CARSTANJEN *et al.*, 2006). De acordo com Schwindt *et al.* (2005), e Nakage e Santana (2006), nesse tecido, encontram-se principalmente dois tipos de CTA: as células tronco hematopoiéticas (CTH) e as células tronco mesenquimais (CTM).

A utilização das CTA abre novas possibilidades terapêuticas, superando obstáculos importantes

associados às CTE. Por serem mais facilmente acessíveis, não apresentam os problemas ético-religiosos que envolvem as CTE quando aplicadas em seres humanos, além de reduzirem o risco de rejeição imunológica ao utilizar as próprias células do paciente adulto na regeneração de tecidos ou órgãos lesionados (SANTOS *et al.*, 2004). Além disso, as CTA são células embriologicamente mais evoluídas e, por isso, possuem um caminho menor até a diferenciação, o que diminui o risco de desvios ontogênicos e de outros efeitos colaterais (ARAÚJO *et al.*, 2005).

### **Plasticidade das células tronco adultas**

Quando uma célula-tronco adulta não diferenciada se transforma em uma célula do tecido onde está localizada, isso é conhecido como diferenciação (NIH, 2006). No entanto, as CTA também têm a capacidade de se transformar em células de outros tecidos, alterando seu fenótipo e adquirindo as características dessa nova linhagem celular, mesmo que originada de outro folheto embrionário. Estudos demonstram que tanto as CTH quanto as CTM, ambas derivadas do folheto mesodérmico, são capazes de originar células musculares mesodérmicas e células neurais ectodérmicas (KUMAR *et al.*, 2005; MEIRELLES *et al.*, 2006). No processo de diferenciação celular, ocorre a ativação de um conjunto de genes que altera a especificidade celular, resultando na conversão de uma linhagem em outra (RAFF, 2003; SCHWINDT *et al.*, 2005). Portanto, podemos definir plasticidade como a capacidade das CTA de se diferenciarem em diferentes tecidos (KUMAR *et al.*, 2005; MEIRELLES *et al.*, 2006).

O primeiro relato desta propriedade de plasticidade das CTA foi feito por FERRARI *et al.* (1998), que demonstraram a regeneração do músculo esquelético de camundongos por células derivadas da medula óssea transplantadas e marcadas geneticamente, essas capazes de diferenciarem-se em miócitos no ambiente muscular. Além da diferenciação, foi observada a migração das células da medula óssea para a área lesionada, indicando que as células-tronco adultas medulares podem migrar para regiões lesadas do organismo, especialmente em condições anormais (SANTOS *et al.*, 2004).

O conceito de plasticidade das CTA é de grande importância, pois abre novas possibilidades para o desenvolvimento de ferramentas terapêuticas voltadas para a engenharia de reconstrução e reparação de diversos tipos de tecidos (GROTTO & NORONHA, 2003).

As CTH foram reconhecidas como células tronco há mais de 40 anos e são responsáveis pela formação de toda a linhagem de células sanguíneas. As CTM obtiveram o mesmo conceito pouco tempo depois e são classificadas como um grupo celular capaz de originar diversos tipos de

tecido como osso, cartilagem, gordura, entre outros (NIH, 2006).

### **Células tronco mesenquimais (CTM)**

São células com alto potencial de produzir uma grande variedade de tipos celulares. Por exemplo de origem mesenquimal, como fibroblastos, miócitos, osteócitos, tenócitos, adipócitos e outros. São classificadas como multipotentes (MEIRELLES *et al.*, 2006; MIAO *et al.*, 2006).

De acordo com estudos de Zuk *et al.* (2002), as CTM são facilmente isoladas, cultivadas e manipuladas *in vitro*, porém suas características ainda não estão totalmente definidas. Entre todas as formas de CTA estudadas, as CTM são as que podem ser derivadas de várias localizações e, ao mesmo tempo, possuem a mais ampla capacidade de diferenciação e grande plasticidade, destacando sua importância na terapia celular (MEIRELLES *et al.*, 2006; NARDI & MEIRELLES, 2006).

Essas células podem ser encontradas em uma variedade de tecidos, incluindo músculo, pele, tecido adiposo, fígado, MO, sangue periférico, cordão umbilical, entre outros tecidos (SCHWINDT *et al.*, 2005; BROOKE *et al.*, 2007). Destaca-se na medicina veterinária o tecido adiposo por ter uma quantidade abundante de células e pela sua facilidade de obtenção, causando o mínimo de desconforto ao animal na sua retirada (SANTOS, 2018)

As CTM têm a capacidade de se diferenciar em uma variedade de linhagens celulares, incluindo tecido ósseo, cartilaginoso, adiposo, muscular, hepático, endotelial, epitelial e neurogênico (FERRARI *et al.*, 1998; MCINTOSH *et al.*, 2006; MEIRELLES *et al.*, 2006; HU *et al.*, 2007; NIE *et al.*, 2007; NIXON *et al.*, 2008; DAI *et al.*, 2009). Devido a isso, elas possuem um potencial terapêutico significativo para a reparação de danos teciduais; no entanto, muitas vezes é necessário expandi-las em cultura para obter um número celular adequado para aplicações clínicas (OLSSON, 2009).

O tecido adiposo tem sido utilizado como uma fonte de CTM, conhecidas como CT derivadas do tecido adiposo (ADSC, do inglês, adipose-derived stem cells), que possuem fenótipo e expressão gênica semelhantes às CTM da medula óssea e podem ser cultivadas *in vitro* (RODRIGUEZ *et al.*, 2005; PEREIRA *et al.*, 2008). As ADSC oferecem vantagens em relação a outros tipos de CTM, incluindo maior facilidade de coleta e maior disponibilidade de CT, representando cerca de 2% do total de células lipoaspiradas (KINGHAM *et al.*, 2007). Elas também têm a capacidade de diferenciação em diversos tecidos, tornando-as uma excelente opção para terapia celular (KINGHAM *et al.*, 2007; NIXON *et al.*, 2008; PERONI *et al.*, 2008).

## Células tronco hematopoiéticas (CTH)

A CTH foi a primeira CT a ser caracterizada, isolada e utilizada terapeuticamente (RAFF, 2003; KUMAR *et al.*, 2005). É definida como uma célula de origem mesenquimal, multipotente, com grande capacidade de autorrenovação e potencial proliferativo, o que possibilita a sua diferenciação em células progenitoras de todas as linhagens sanguíneas e a reconstituição da população hematopoiética a partir de uma única célula (GROTTO & NORONHA, 2003).

Há evidências de que a MO não contém apenas CTH pluri ou multipotencial capaz de originar a células sanguíneas, mas também uma população celular capaz de migrar para outros órgãos e regenerar diferentes tecidos não-hematopoiéticos. Assim, o conteúdo proveniente da MO contém CT primitivas totipotentes e multipotentes que, após o transplante para outro indivíduo, podem originar células com potencialidades de se diferenciarem em vários tipos celulares, conforme a necessidade do tecido, como condrócitos, adipócitos, osteócitos, miócitos, hepatócitos, células beta das ilhotas pancreáticas, cardiomiócitos e células pulmonares (BIANCO *et al.*, 2001; GIORDANO *et al.*, 2007).

### Terapia celular

Segundo Bydlowski *et al.* (2009), na neurologia, as propostas para utilização de CT são várias, como o reparo de danos na medula espinal, por meio da reposição das células neurais e da diferenciação em neurônios motores dando a possibilidade de reverter quadros de paralisia. De forma similar, dependendo do tipo de lesão, atuaria no acidente vascular cerebral, que, também pode levar a uma paralisia incapacitante. Outras possibilidades são a utilização na regeneração de nervos periféricos (HU *et al.*, 2007; NIE *et al.*, 2007), esclerose lateral amiotrófica e doença de Alzheimer (GIORDANO *et al.*, 2007; BYDLOWSKI *et al.*, 2009).

Nakage e Santana (2006), relatam que os primeiros estudos de transplante de CT em cães foram realizados na década de 1980. Os cães, como modelos experimentais, têm fornecido informações valiosas sobre o transplante de progenitores hematopoiéticos autólogos e alogênicos, possibilitando a extrapolação desses achados para os seres humanos. Além disso, as CTH de cães mostraram-se fenotipicamente e funcionalmente semelhantes às mesmas células de humanos e camundongos, indicando que o modelo canino é aplicável ao estudo das CT em humanos (CANESIN, 2005).

Os modelos experimentais das CT hematopoiéticas em cães têm propiciado

informações pré-clínicas de extrema importância para os transplantes de CTH tanto em seres humanos como em outros animais (NAKAGE & SANTANA, 2006). Como por exemplo o transplante de CTH do sangue periférico e MO revelaram o potencial terapêutico em cães com linfoma, doenças genéticas (STELZNER *et al.*, 2003), doenças vasculares (MATSUMURA *et al.*, 2003) e do tecido distúrbios ósseo (ARINZEH *et al.*, 2003).

De acordo com, Schnabel *et al.* (2009), destaca-se também a utilização terapêutica e experimental de CT mesenquimais para a reconstituição de tendões e ligamentos em equinos e coelhos, demonstrando a capacidade real de melhorar as propriedades mecânicas dessas estruturas. Essas células têm se diferenciado em tenócitos e mostrado boa regeneração tecidual (SOUZA *et al.*, 2009). A associação de moldes de colágeno ou biomateriais similares às culturas de células adultas ou fatores de crescimento são, também, possibilidades reais de utilização e associação com as CTA (BARREIRA, 2005; OLSSON, 2009).

As CTM desempenham um papel importante na homeostase e reparo tecidual ao longo da vida do animal (KFOURY & SCADDEN, 2015; TSIMBOURI, 2015). Essas células são encontradas em nichos celulares quiescentes, os quais serão ativados em momentos de lesão, injúrias ou para reposição células perdidas por meio de processos apoptóticos (SANTOS, 2018). Elas possuem a capacidade de migrar para os focos dos processos inflamatórios por meio da quimiotaxia, dependendo do tecido danificado, podem induzir seu reparo por meio de mecanismos específicos. Por meio de moléculas bioativas podem potencializar tanto localmente como sistematicamente, os processos fisiológicos como a angiogênese, imunomodulação e atividades anti-inflamatórias, antiapoptóticas e anti-fibróticas (KASSEM *et al.*, 2004; MATTHAY, 2017).

O potencial terapêutico dessas células está ligado a fatores que influenciam as ações fisiológicas. No sistema imune as CTM reduzem o estímulo que leva a proliferação dos linfócitos T, alterando o perfil celular das citocinas inflamatórias, diminuindo a diferenciação das células dendríticas e inibindo a proliferação dos linfócitos (SEMEDO *et al.*, 2009; WANG *et al.*, 2014).

As CTM vão modular o microambiente inflamatório por meio da alteração na concentração de citocinas pró-inflamatória e anti-inflamatórias (REINDERS *et al.*, 2010). Tal fator acarreta em uma diminuição de processos apoptóticos e inflamatórios, o que inibe os processos fibróticos e consequentemente estimula ações fisiológicas como a angiogênese, mitose e diferenciação celular (MAZHARI; HARE, 2007; PEIRED *et al.*, 2016).

Além disso, para resultados terapêuticos satisfatórios, a escolha da via de administração tem-se demonstrado como um fator extremamente importante, pela razão de influenciar no processo migratório e no destino das células transplantadas. Dentre as diversas opções de vias, a endovenosa é a mais utilizada devido a suas características de posicionamento anatômico, rápido acesso, pouco invasiva e de fácil difusão pelo organismo, proporcionando a realização de diversas aplicações com baixos efeitos colaterais (SANTOS, 2017, 2018).

Ressalta-se que há dois tipos de transplantes com aplicação terapêutica: o autólogo, em que as células são obtidas de uma fonte tecidual do próprio animal que receberá o tratamento, e o alogênico, onde as células são retiradas de uma fonte tecidual de outro animal da mesma espécie (SANTOS, 2018).

Pesquisas recentes têm revelado resultados promissores no uso de CTM para tratar uma variedade de enfermidades em animais. Esses estudos abrangem uma ampla gama de condições, destacando o seu potencial terapêutico em diversas áreas da medicina veterinária (DRZEWIECKI *et al.*, 2010). MONTEIRO (2017), observou resultados promissores no tratamento de distúrbios neurológicos em animais, como paralisia e lesões cerebrais, utilizando CTM. Estudos indicam que essas células podem ser eficazes no tratamento da aplasia medular em animais, uma condição que afeta a produção de células sanguíneas na medula óssea (GATTI *et al.*, 2014; GONZAGA, 2017).

PENHA *et al.* (2014) e KIM *et al.* (2015, 2016), sugerem que as CTM podem contribuir significativamente para a recuperação de animais com lesões na medula espinhal, oferecendo esperança para casos de paralisia e outras consequências de lesões graves na coluna vertebral. Estudos têm demonstrado que as CTMs podem auxiliar na regeneração de tendões lesionados em animais, melhorando a função e promovendo a cicatrização do tecido tendíneo (GEBUREK *et al.*, 2017; LEE *et al.*, 2015).

Em pesquisas recentes, foi constatado que as CTM têm o potencial de promover a regeneração e cicatrização do tecido ocular, oferecendo uma nova abordagem para o tratamento de úlceras de córnea em animais (FALCÃO *et al.*, 2019). Além de ter efeitos benéficos no tratamento de animais com asma, possivelmente reduzindo a inflamação e melhorando a função respiratória (TRZIL *et al.*, 2016).

BEHEREGARAY *et al.* (2017), destacam o potencial das CT mesenquimais na cicatrização e regeneração de lesões cutâneas em animais, oferecendo uma nova abordagem para o tratamento de feridas e danos na pele. Alguns

trabalhos têm indicado que as CTM podem ter efeitos positivos no tratamento de osteoartroses em animais, reduzindo a dor e melhorando a função articular em casos de degeneração articular (CUERVO *et al.*, 2014; HARMAN *et al.*, 2016; KRISTON-PÁL *et al.*, 2017). ARZI *et al.* (2016), dizem que as CTM podem ser uma opção eficaz no tratamento do complexo gengivite estomatite felina, uma condição inflamatória crônica das gengivas e mucosa oral em gatos.

### **Considerações finais**

A terapia com células-tronco (CT) na medicina veterinária representa uma abordagem terapêutica inovadora e promissora para uma vasta gama de condições clínicas em animais. Esta revisão explora a diversidade de aplicações e os desafios inerentes ao uso dessas células na prática clínica veterinária.

Nesta análise destaca-se a versatilidade das CT, capazes de se diferenciarem em uma variedade de tecidos e de promoverem efeitos terapêuticos através de mecanismos complexos, como modulação imunológica, regulação do microambiente celular e promoção de processos regenerativos.

No entanto, é importante reconhecer que ainda existem lacunas de entendimento sobre o uso dessas células na prática veterinária. A falta de padronização nos protocolos de tratamento, a variabilidade na resposta dos pacientes e a necessidade de estudos para avaliar a segurança e eficácia a longo prazo são questões que requerem atenção contínua da comunidade científica.

Além disso, considerações éticas, como o bem-estar animal, a propriedade intelectual e a equidade no acesso aos tratamentos, devem ser cuidadosamente ponderadas e integradas em todas as fases do desenvolvimento e aplicação clínica das terapias com células tronco.

À medida que se avança nesta área da medicina veterinária, é essencial manter uma abordagem colaborativa e multidisciplinar, envolvendo pesquisadores, clínicos, reguladores e proprietários de animais. Somente através de esforços conjuntos será possível maximizar o potencial terapêutico das CT e garantir sua segurança e eficácia para melhorar a saúde e o bem-estar dos animais.

### **Agradecimentos**

Agradeço primeiramente a Deus, pela força e sabedoria para completar esta jornada. Aos meus pais, pelo amor incondicional e apoio constante. A minha namorada, pela paciência e incentivo nos

momentos difíceis. Aos meus professores e ao meu orientador, Lucas Cardoso Pereira, pela dedicação e orientação, que foram essenciais para o

desenvolvimento deste trabalho. E, por fim, a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho. Muito obrigado!

## REFERENCIAS

- ARAÚJO, José Dalmo de et al. A terapia celular no tratamento da isquemia crítica dos membros inferiores. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 4, p. 357-365, 2005. Disponível em <https://www.scielo.br/j/jvb/a/L3fWsXQbHKGcxTKYjxzFvMg/> acesso em 19 de junho de 2024
- ARINZEH, Treena Livingston et al. Allogeneic mesenchymal stem cells regenerate bone in a critical-sized canine segmental defect. **JBJS**, v. 85, n. 10, p. 1927-1935, 2003.
- ARZI, Boaz et al. Therapeutic efficacy of fresh, allogeneic mesenchymal stem cells for severe refractory feline chronic gingivostomatitis. **Stem cells translational medicine**, v. 6, n. 8, p. 1710-1722, 2017. Disponível em <https://academic.oup.com/stcltm/article/6/8/1710/6448764?login=false> acesso em 19 de junho de 2024
- ARZI, Boaz et al. Therapeutic efficacy of fresh, autologous mesenchymal stem cells for severe refractory gingivostomatitis in cats. **Stem cells translational medicine**, v. 5, n. 1, p. 75-86, 2016. Disponível em <https://academic.oup.com/stcltm/article/5/1/75/6397854?login=false> acesso em 10 de junho de 2024
- ATÉ, James E.; MCCULLOCH, Ernest A.; SIMINOVITCH, Louis. Um modelo estocástico de proliferação de células-tronco, baseado no crescimento de células formadoras de colônias de baço. **Anais da Academia Nacional de Ciências**, v. 51, n. 1, pág. 29-36, 1964.
- BARREIRA, A. P. B. **Implante autólogo de células mesenquimais no tratamento de tendinites induzida em equinos: avaliação clínica, ultra-sonográfica e imuno-histoquímica**. 2005. 98f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu.
- BEHEREGARAY, Wanessa Kruger et al. Células-tronco mesenquimais aplicadas nas fases inflamatória e proliferativa da cicatrização de feridas cutâneas. **Arquivo brasileiro de medicina veterinária e zootecnia**, v. 69, p. 1591-1600, 2017. Disponível em <https://www.scielo.br/j/abmvz/a/FGwbVdFfdnGQbSxQbwcPq4q/> acesso em 19 de junho de 2024
- BEYER NARDI, N.; DA SILVA MEIRELLES, L. Células-tronco mesenquimais: isolamento, expansão in vitro e caracterização. **Células-tronco**, pág. 249-282, 2006.
- BIANCO, Paulo et al. Células-tronco estromais da medula óssea: natureza, biologia e aplicações potenciais. **Células-tronco**, v. 19, n. 3, pág. 180-192, 2001. Disponível em <https://stemcells.journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1634/stemcells.19-3-180> acesso em 19 de junho de 2024
- BROOKE, Gary et al. Aplicações terapêuticas de células estromais mesenquimais. In: **Seminários em biologia celular e do desenvolvimento**. Imprensa Acadêmica, 2007. p. 846-858.
- BYDLOWSKI, Sergio P. et al. Células-tronco do líquido amniótico. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, p. 45-52, 2009. Disponível em <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/YCsQz3nMvr5NnvScydn5pD/?format=pdf&lang=pt> acesso em 19 de junho de 2024
- CANESIN, Ana Paula Massae Nakage. Padronização da coleta e quantificação de células-tronco hematopoéticas no sangue do cordão umbilical de cães. 2005. 48f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal.
- CARSTANJEN, Bianca et al. Enxerto bem-sucedido de células-tronco mesenquimais autólogas cultivadas em um defeito do palato mole reparado cirurgicamente em um cavalo adulto. **Revista canadense de pesquisa veterinária**, v. 2, pág. 143, 2006. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1410720/> acesso em 19 de junho de 2024

COLOMÉ, Lucas Marques. Avaliação do envolvimento de células tronco autólogas de medula óssea em associação com técnica de tubulização por prótese de silicone na regeneração do nervo tibial de coelhos. 2007. 77f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Centro de Ciências Rurais, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria.

CUERVO, Belén et al. Osteoartrite de quadril em cães: estudo randomizado utilizando células-tronco mesenquimais de tecido adiposo e plasma rico em fatores de crescimento. **Revista internacional de ciências moleculares**, v. 15, n. 8, pág. 13437-13460, 2014. Disponível em <https://www.mdpi.com/1422-0067/15/8/13437> acesso em 19 de junho de 2024

DAI, Long-Jun et al. O potencial terapêutico das células-tronco mesenquimais derivadas da medula óssea na cirrose hepática. **Pesquisa com células-tronco**, v. 1, pág. 16-25, 2009. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1873506108000597> acesso em 19 de junho de 2024

DENNIS, James E.; CAPLAN, Arnold I. Células-tronco mesenquimais da medula óssea. In: **Manual de células-tronco**. Totowa, NJ: Humana Press, 2004. p. 107-117.

DRZEWIECKI, Beth A.; THOMAS, John C.; TANAKA, Stacy T. Células-tronco mesenquimais derivadas da medula óssea: aplicações atuais e futuras na bexiga urinária. **Células-tronco internacionais**, v. 2010, n. 1, pág. 765167, 2010.

FALCÃO, Mário Sérgio Almeida et al. Efeito das células-tronco mesenquimais alogênicas (MSCs) na cicatrização de feridas na córnea em cães. **Revista de Medicina Tradicional e Complementar**, v. 10, n. 5, pág. 440-445, 2020. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2225411018307958> acesso em 19 de junho de 2024

FERRARI, Giuliana et al. Regeneração muscular por progenitores miogênicos derivados da medula óssea. **Ciência**, v. 279, n. 5356, pág. 1528-1530, 1998.

GATTI, André et al. Terapia celular no tratamento de anemia não regenerativa por hipoplasia de série eritroide. **MEDVEP-Revista Científica de Medicina Veterinária-Pequenos Animais**, n. 41, p. 296-303, 2014. Disponível em <https://medvep.com.br/wp-content/uploads/2020/07/Geral-Terapia-celular-no-tratamento-de-anemia-n%C3%A3o-regenerativa-por-hipoplasia-de-s%C3%A9rie-eritroide.pdf> acesso em 19 de junho de 2024

GEBUREK, Florian et al. Efeito do tratamento intralesional único de lesões do núcleo do tendão flexor digital superficial equino induzidas cirurgicamente com células estromais mesenquimais derivadas do tecido adiposo: um ensaio experimental controlado. **Pesquisa e terapia com células-tronco**, v. 1-21, 2017. Disponível em <https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/s13287-017-0564-8.pdf> acesso em 19 de junho de 2024

GIORDANO, Antônio; GALDERISI, Umberto; MARINO, Ignazio R. Da bancada do laboratório à beira do leito do paciente: uma atualização sobre ensaios clínicos com células-tronco mesenquimais. **Revista de fisiologia celular**, v. 211, n. 1, pág. 27-35, 2007. Disponível em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/jcp.20959> acesso em 19 de junho de 2024

GONZAGA, Vivian Fonseca. **Células tronco imaturas de polpa dentária humana: uma nova estratégia terapêutica para o tratamento da aplasia de medula óssea em modelo animal**. 2017. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. Disponível em [https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/87/87131/tde-15032017-145530/publico/VivianFonsecaGonzaga\\_Corrigida\\_Mestrado\\_I.pdf](https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/87/87131/tde-15032017-145530/publico/VivianFonsecaGonzaga_Corrigida_Mestrado_I.pdf) acesso em 19 de junho de 2024

GROTTO, Helena ZW; NORONHA, José FA. Identificação de células tronco hematopoiéticas: citometria de fluxo convencional versus contador hematológico automatizado. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 25, p. 169-172, 2003. Disponível em <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/GRjqCDYTbSXYxHziCH9q8bD/?format=pdf&lang=pt> acesso em 19 de junho de 2024

HARMAN, Robert et al. Um estudo de eficácia prospectivo, randomizado, mascarado e controlado por placebo de células-tronco adiposas alogênicas intra-articulares para o tratamento da osteoartrite em cães. **Fronteiras na Ciência Veterinária**, v. 3, p. 81, 2016. Disponível em <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2016.00081/full> acesso em 19 de junho de 2024

HU, junho et al. Reparo de lesões extensas de nervos periféricos em macacos rhesus usando enxertos nervosos acelulares alogênicos implantados com células-tronco mesenquimais autólogas. **Neurologia Experimental**, v. 204, n. 2, pág. 658-666, 2007.



KASSEM, Moustapha; KRISTIANSEN, Malthe; ABDALLAH, Basem M. Células-tronco mesenquimais: biologia celular e potencial uso em terapia. **Farmacologia e toxicologia básica e clínica**, v. 5, pág. 209-214, 2004. Disponível em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1742-7843.2004.pto950502.x> acesso em 19 de junho de 2024

KFOURY, Youmna; SCADDEN, David T. Contribuições das células mesenquimais para o nicho das células-tronco. **Célula-tronco**, v. 16, n. 3, pág. 239-253, 2015. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1934590915000752> acesso em 19 de junho de 2024

KIM, Yongsun et al. Efeitos antioxidantes e antiinflamatórios de células-tronco mesenquimais derivadas do tecido adiposo injetadas intravenosamente em cães com lesão medular aguda. **Pesquisa e terapia com células-tronco**, v. 1-10, 2015. Disponível em <https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/s13287-015-0236-5.pdf> acesso em 19 de junho de 2024

KIM, Yongsun et al. Transplante de células-tronco mesenquimais derivadas do tecido adiposo para doença discal toracolombar aguda sem percepção de dor profunda em cães. **Revista de ciência veterinária**, v. 1, pág. 123, 2016. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4808638/> acesso em 19 de junho de 2024

KINGHAM, Paul J. et al. As células-tronco derivadas do tecido adiposo diferenciam-se em um fenótipo de células de Schwann e promovem o crescimento de neuritos in vitro. **Neurologia Experimental**, v. 207, n. 2, pág. 267-274, 2007. Disponível em <https://www.diva-portal.org/smash/record.jsf?dswid=-3430&pid=diva2%3A147791> acesso em 19 de junho de 2024

KRISTON-PÁL, Éva et al. Caracterização e aplicação terapêutica de células-tronco mesenquimais adiposas caninas no tratamento da osteoartrite do cotovelo. **Revista Canadense de Pesquisa Veterinária**, v. 1, pág. 73-78, 2017. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5220603/?ref=fi> acesso em 19 de junho de 2024

KUMAR, VAAKFN. Renovação e reparação de tecidos: regeneração, cicatrização e fibrose. **Base patológica da doença**, p. 87-118, 2005.

LAKSHMIPATHY, Uma; VERFAILLIE, Catherine. Plasticidade das células-tronco. **Revisões de sangue**, v. 19, n. 1, pág. 29-38, 2005.

LEE, Sang Yoon et al. Tratamento da epicondilose lateral com células-tronco mesenquimais derivadas do tecido adiposo alogênico: um estudo piloto. **Células-Tronco**, v. 33, n. 10, pág. 2995-3005, 2015. Disponível em <https://stemcellsjournalsonlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/stem.2110> acesso em 19 de junho de 2024

MATSUMURA, Goki et al. Primeira evidência de que as células da medula óssea contribuem para a construção de autoenxertos vasculares produzidos por engenharia de tecidos in vivo. **Circulação**, v. 108, n. 14, pág. 1729-1734, 2003. Disponível em <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.CIR.0000092165.32213.61> acesso em 19 de junho de 2024

MATTHAY, Michael A. A transferência de vesículas extracelulares de células estromais mesenquimais modula a função de macrófagos na lesão pulmonar aguda. Ciência básica e implicações clínicas. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 10, pág. 1234-1236, 2017. Disponível em <https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.201706-1122ED> acesso em 19 de junho de 2024

MAZHARI, Ramesh; HARE, Joshua M. Mecanismos de ação das células-tronco mesenquimais no reparo cardíaco: possíveis influências no nicho de células-tronco cardíacas. **Nature Clinical Practice Medicina Cardiovascular**, v. Suplemento 1, pág. S21-S26, 2007. Disponível em <https://www.nature.com/articles/ncpcardio0770> acesso em 19 de junho de 2024

MCINTOSH, Kevin et al. A imunogenicidade de células derivadas do tecido adiposo humano: alterações temporais in vitro. **Células-tronco**, v. 24, n. 5, pág. 1246-1253, 2006. Disponível em <https://stemcellsjournalsonlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1634/stemcells.2005-0235> acesso em 19 de junho de 2024

MEIRELLES, Lindolfo da Silva; CHAGASTELLES, Pedro César; NARDI, Nance Beyer. As células-tronco mesenquimais residem em praticamente todos os órgãos e tecidos pós-natais. **Revista de ciência celular**, v. 11, pág. 2204-2213, 2006.

MIAO, Zongning et al. Isolamento de células-tronco mesenquimais da placenta humana: comparação com células-tronco mesenquimais da medula óssea humana. **Biologia celular internacional**, v. 30, n. 9, pág. 681-687, 2006.

MONTEIRO, Bianca Andriolo. Efeitos da terapia com células tronco mesenquimais em afecções do sistema nervoso de cães. 2017. Disponível em <https://repositorio.unesp.br/server/api/core/bitstreams/fc0ff51c-7100-4391-9a48-8e70ede5a558/content> acesso em 19 de junho de 2024

NAKAGE, Ana Paula Massae; SANTANA, Aureo Evangelista. Células-tronco hematopoéticas em cães. **Ciência Rural**, v. 36, p. 325-329, 2006.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, nih. et al. Stem cell basics [Stem cell information]. 2006. Disponível em <https://scholarworks.indianapolis.iu.edu/server/api/core/bitstreams/87644ab6-e01d-4312-ab0f-71dd6d22d868/content> acesso em 19 de junho de 2024

NIE, X. et al. Melhoria da regeneração do nervo periférico por um nervo de engenharia de tecidos preenchido com células-tronco ectomesenquimais. **Revista internacional de cirurgia oral e maxilofacial**, v. 1, pág. 32-38, 2007. Disponível em [https://www.ijoms.com/article/S0901-5027\(06\)00293-1/fulltext](https://www.ijoms.com/article/S0901-5027(06)00293-1/fulltext) acesso em 19 de junho de 2024

NIXON, Alan J. et al. Efeito de frações de células nucleadas derivadas de tecido adiposo no reparo de tendões em cavalos com tendinite induzida por colagenase. **Revista americana de pesquisa veterinária**, v. 7, pág. 928-937, 2008.

OGAWA, Rei. A importância das células-tronco derivadas do tecido adiposo e da regeneração de tecidos vascularizados no campo do transplante de tecidos. **Pesquisa e terapia atuais com células-tronco**, v. 1, pág. 13-20, 2006.

OLIVEIRA, Alcione da Costa de. Considerações constitucionais sobre a pesquisa e aplicação terapêutica das células-tronco. **Revista de direito privado nº**, v. 30, p. 76, 2007.

OLSSON, D. C. **Transplante de células-tronco com a fração total de células mononucleares autógenas da medula óssea na lesão iatrogênica aguda de tendão calcâneo de cães**. 2009. 106f. Tese de Doutorado. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) -Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS.

PEIRED, Anna Julie; SISTI, Alessandro; ROMAGNANI, Paola. Terapia baseada em células-tronco mesenquimais para doença renal: uma revisão das evidências clínicas. **Células-tronco internacionais**, v. 2016, n. 1, pág. 4798639, 2016. Disponível em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1155/2016/4798639> acesso em 19 de junho de 2024

PENHA, Euler Moraes et al. Uso de células-tronco mesenquimais autólogas derivadas da medula óssea para o tratamento de lesão medular natural em cães. **Células-tronco internacionais**, v. 2014, n. 1, pág. 437521, 2014. Disponível em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1155/2014/437521> acesso em 19 de junho de 2024

PEREIRA, Isis Sousa Oliveira et al. Protocolo piloto de separação e quantificação de células tronco de tecido adiposo de coelhos para posterior uso em laringe. **Acta Orl**, v. 26, n. 3, p. 11-16, 2008.

PERONI, Daniele et al. Assinatura molecular-tronco de células estromais derivadas do tecido adiposo. **Pesquisa Experimental em Células**, v. 3, pág. 603-615, 2008.

PUISSANT, Bénédicte et al. Efeito imunomodulador de células-tronco adultas derivadas de tecido adiposo humano: comparação com células-tronco mesenquimais da medula óssea. **Jornal Britânico de Hematologia**, v. 1, pág. 118-129, 2005.

QUIMBY, Jessica M. Terapia com células-tronco. **Clínicas Veterinárias: Clínica de Pequenos Animais**, v. 2, pág. 223-231, 2019.

RAFF, Martin. Plasticidade de células-tronco adultas: fato ou artefato? **Revisão anual de biologia celular e do desenvolvimento**, v. 1, pág. 1-22, 2003.

REINDERS, Marlies EJ; FIBBE, Willem E.; RABELINK, Ton J. Terapia com células estromais mesenquimais multipotentes em doenças renais e transplante renal. **Nefrologia Diálise Transplante**, v. 25, n. 1, pág. 17-24, 2010.

RODRIGUEZ, A.-M. et al. O tecido adiposo humano é uma fonte de células-tronco multipotentes. **Bioquímica**, v. 87, n. 1, pág. 125-128, 2005.

SANTOS, Enrico Jardim Clemente. Avaliação de diferentes vias de administração de células progenitoras adultas multipotentes visando sua utilização terapêutica no tratamento da diabetes. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. Edição**, v. 5, p. 1066-1075. 2017

SANTOS, Enrico Jardim Clemente. Premissas da terapia celular no contexto da medicina veterinária. Disponível em [https://www.researchgate.net/profile/Enrico-Santos/publication/322797240\\_Premissas\\_da\\_terapia\\_celular\\_no\\_contexto\\_da\\_medicina\\_veterinaria/links/5b045f13a6fdccf9e4f85e11/Premissas-da-terapia-celular-no-contexto-da-medicina-veterinaria.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Enrico-Santos/publication/322797240_Premissas_da_terapia_celular_no_contexto_da_medicina_veterinaria/links/5b045f13a6fdccf9e4f85e11/Premissas-da-terapia-celular-no-contexto-da-medicina-veterinaria.pdf) acesso em 19 de junho de 2024

SANTOS, Enrico. Biologia das células-tronco mesenquimais de felinos obtidas a partir de nichos presentes no tecido adiposo objetivando sua aplicação terapêutica na medicina veterinária. **Revista Eletrônica Científica da UERGS**, v. 4, n. 3, p. 368-379, 2018. Disponível em <https://revista.uergs.edu.br/index.php/revuergs/article/view/1061> acesso em 19 de junho de 2024

SANTOS, Ricardo Ribeiro dos; SOARES, Milena Botelho Pereira; CARVALHO, Antônio Carlos Campos de. Transplante de células da medula óssea no tratamento da cardiopatia chagásica crônica. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 37, p. 490-495, 2004.

SCHNABEL, Lauren V. et al. Células-tronco mesenquimais e células-tronco mesenquimais aprimoradas pelo gene do fator de crescimento semelhante à insulina I melhoram os aspectos estruturais da cicatrização em tendões flexores superficiais dos dedos equinos. **Revista de Pesquisa Ortopédica**, v. 10, pág. 1392-1398, 2009. Disponível em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/jor.20887> acesso em 19 de junho de 2024

SCHWINDT, T. T.; BARNABÉ, G. F.; MELLO, L. E. A. M. Proliferar ou diferenciar? Perspectivas de destino das células-tronco. **JBNC-JORNAL BRASILEIRO DE NEUROCIRURGIA**, v. 16, n. 1, p. 13-19, 2005.

SEMEDO, Patrícia et al. Células-tronco mesenquimais atenuam a fibrose renal através de modulação imunológica e propriedades de remodelação em um modelo de rim remanescente de rato. **Células-tronco**, v. 27, n. 12, pág. 3063-3073, 2009. Disponível em <https://stemcellsjournalsonlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/stem.214> acesso em 19 de junho de 2024

SOUZA, Wagner Amaral et al. Uso de células-tronco como tratamento de tendinite e ruptura de tendão em equinos. **Revista científica eletrônica de medicina veterinária**, v. 7, n.12, 2009.

STELZNER, Matthias; HOAGLAND, Vicki D.; WOOLMAN, Jacob D. Identificação de locais ideais de colheita de células-tronco ileais para tratamento de má absorção de ácidos biliares em modelo canino. **Revista de cirurgia gastrointestinal**, v. 7, n. 4, pág. 516-522, 2003.

SUTTER, W. Wesley. Terapia baseada em células autólogas para lesões de tendões e ligamentos. **Técnicas clínicas na prática equina**, v. 6, n. 3, pág. 198-208, 2007.

TORRES, Fabrício Carvalho. **Panículo adiposo interescapular de coelho da espécie *Oryctolagus cuniculus* como fonte de células-tronco**. 2009. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

TRZIL, Julie E. et al. Terapia intravenosa com células-tronco mesenquimais derivadas do tecido adiposo para o tratamento da asma felina: um estudo piloto. **Revista de Medicina e Cirurgia Felina**, v. 12, pág. 981-990, 2016. Disponível em <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1098612X15604351> acesso 19 de junho de 2024

TSIMBOURI, Penelope M. Respostas de células-tronco adultas a nanoestímulos. **Revista de biomateriais funcionais**, v. 3, pág. 598-622, 2015. Disponível em <https://www.mdpi.com/2079-4983/6/3/598> acesso em 19 de junho de 2024

VENDA, Stewart. Células-tronco: o que são? De onde eles vêm? Porque eles estão aqui? Quando eles dão errado? Onde eles estão indo? In: **Manual de células-tronco**. Totowa, NJ: Humana Press, 2004. p. 1-18.

WANG, Ying et al. Plasticidade de células-tronco mesenquimais na imunomodulação: implicações patológicas e terapêuticas. **Imunologia da natureza**, v. 15, n. 11, pág. 1009-1016, 2014.

ZAGO, Marco A.; COVAS, Dimas T. Pesquisas com células-tronco: aspectos científicos, éticos e sociais. **SEMINÁRIO DO INSTITUTO FERNANDO HENRIQUE CARDOSO**, 2004. Disponível em <https://fundacaofhc.org.br/files/apresentacoes/1936.pdf> acesso em 19 de junho de 2024

ZAGO, Marco Antonio. Terapia celular, transplantes de células, de tecidos ou órgãos. **Células-tronco: a nova fronteira da medicina**, 2006.

ZATZ, Mayana. Clonagem e células-tronco. **Estudos avançados**, v. 18, p. 247-256, 2004.

ZUK, Patrícia A. et al. O tecido adiposo humano é uma fonte de células-tronco multipotentes. **Biologia molecular da célula**, v. 13, n. 12, pág. 4279-4295, 2002.

