

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA

Terapia Celular na Clínica de Felinos

Maicon Ramos

PORTO ALEGRE  
2017/1

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA

Terapia Celular na Clínica de Felinos

Autor: Maicon Ramos

Trabalho apresentado à Faculdade de  
Veterinária como Requisito parcial  
para a obtenção da graduação em  
Medicina Veterinária

Orientadora: Profa. Dra. Fernanda V.  
Amorim da Costa

Co-orientadora: MSc. Silvana Bellini  
Vidor

PORTO ALEGRE  
2017/1

## DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho a todos meus amigos que me acompanharam ao longo da minha vida, desde o curso pré-vestibular até esse momento da faculdade. Embora alguns estejam longe, sabem que de alguma forma foram importantes para que eu chegasse até essa etapa.

Também dedico ao meu falecido amigo, felino, “Pi”, que foi meu companheiro por 16 anos. Cresci conhecendo o carinho que um felino pode trazer a uma pessoa, e despertar um sentimento que não importa qual plano nos encontramos, esse amor sempre persistirá.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus queridos amigos da faculdade todo apoio que me deram ao longo desse tempo. Agradeço em especial as minhas amigas Juliana Lichtler, Juliana Souza, Aline Pittigliani por serem pessoas maravilhosas que me acompanharam por todas as dificuldades da faculdade, mas que proporcionou a oportunidade de fazer nossos caminhos se cruzarem. Agradeço, também, ao meu grande amigo/irmão Eduardo Antunes por estar sempre ao meu lado tanto nos momentos difíceis quanto nos de felicidade.

Obrigado às clínicas e hospitais que me permitiram realizar estágios para desenvolver, principalmente minhas habilidades práticas de manejo com os animais. E também agradeço aos veterinários que puderam compartilhar um pouco de seus conhecimentos para minha formação acadêmica.

## RESUMO

As células tronco são células que apresentam a capacidade de indiferenciação. utilizando técnicas laboratoriais de cultivo celular é possível cultivá-las e multiplicá-las e, dessa forma, utilizá-las como alternativa de tratamento para determinadas doenças. Muitos ensaios clínicos utilizando células tronco, sugerem confiabilidade no tratamento, no entanto, a longo prazo, não se possui dados referentes a possibilidade ou não de repercussão negativa para a saúde do indivíduo tratado com a terapia celular. Alguns pacientes felinos são refratários ou apresentam contraindicações para a abordagem terapêutica convencional em doenças como: Asma felina, Gengivoestomatite, Doença Renal Crônica, Doença Inflamatória Intestinal. Dessa forma, a terapia celular pode representar uma alternativa viável de tratamento em muitas doenças na clínica de felinos e a melhora na qualidade de vida desses pacientes. O objetivo do trabalho proposto é efetuar um levantamento dos estudos realizados recentemente sobre a utilização de células tronco como abordagem terapêutica na clínica de felinos.

**Palavras-chave:** células tronco mesenquimais, terapia celular, terapia alternativa, medicina felina.

## ABSTRACT

Stem cells are distinguished from other cell as undifferentiated types. Using laboratory techniques of cell growing is possible making stem cells to develop into specialized cell types and therefore using them as alternative treatment for some diseases. Plenty of clinical trials involving stem cells indicate reliability of their treatments, however, there are no substantial data for harmful effects of stem cell therapy. The conventional handling may not be a hundred percent effective for every feline patient, especially as a treatment for diseases like: Feline asthma, Gingivostomatitis, Chronic Kidney Disease, Inflammatory Bowel Disease. Thus, the stem cell therapy earns importance among feline clinical medicine, improving the quality of life of the patients in addition to providing a satisfactory recovery process.

**Keywords:** mesenchymal stem cells, cell therapy, alternative therapy, feline medicine.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>8</b>
<b>2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>9</b>
<b>2.1 As células-tronco.....</b>	<b>9</b>
2.1.1 As células tronco mesenquimais.....	10
2.1.2 Mecanismo de funcionamento da terapia celular .....	11
2.1.3 Segurança da terapia celular .....	12
<b>2.2 As células tronco mesenquimais de felinos.....</b>	<b>13</b>
<b>2.3 O uso das células-tronco mesenquimais em felinos .....</b>	<b>14</b>
2.3.1 Asma felina.....	14
2.3.2 Gengivoestomatite .....	16
2.3.3 Doença Renal Crônica .....	17
2.3.4 Doença inflamatória intestinal .....	19
<b>3 CONCLUSÃO.....</b>	<b>22</b>
<b>4 REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>23</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Com os ensaios clínicos elaborados com gatos até o momento, observa-se um interesse por parte dos pesquisadores em abordar a utilização da terapia celular como uma forma de tratamento para aqueles pacientes que não respondem ao tratamento convencional. Dentre as enfermidades que pesquisadores tem apresentado interesse dessa abordagem terapêutica estão asma felina, gengivo-estomatite felina, doença renal crônica, doença inflamatória intestinal (HOFFMAN & DOW, 2016).

Os animais de companhia apresentam, hoje, afecções clínicas que muito se assemelham as dos humanos. Eles desenvolvem doenças que ocorrem naturalmente, análogas às condições humanas, com a possibilidade de serem recrutados para ensaios clínicos e fornecer uma visão realista para a viabilidade, segurança e atividade biológica com novas terapias com o uso de células tronco (LAWSON et al., 2015; TRZIL et al., 2014; WEBB; WEBB, 2015). No entanto, melhorias no rigor da elaboração, *design* do estudo, e conformidade regulamentar serão necessárias para melhor utilizar esses modelos (HOFFMAN; DOW, 2016).

Pesquisas com a utilização de células tronco em humanos já ocorrem desde a década de 1960 (TSUJI; RUBIN; MARRA, 2014). As células tronco foram utilizadas inicialmente como terapia para doenças hematológicas. Ao longo das pesquisas realizadas, foi possível identificar seu uso para fins terapêuticos para um número variado de doenças, sendo, portanto, uma alternativa promissora para o tratamento de muitas patologias que não possuem uma conduta terapêutica específica ou é pouco eficiente (WEBB; WEBB, 2015).

A literatura consultada aponta para a segurança do tratamento com essas células, geralmente utilizado para casos refratários aos protocolos de tratamento já estabelecidos e/ou quando o gato possui contraindicações para o tratamento convencional. A fim de promover melhorias no tratamento de doenças que apresentam difíceis prognósticos para o paciente, a utilização do tratamento com células tronco pode promover um incrível avanço na medicina veterinária.

O objetivo do trabalho proposto é efetuar um levantamento dos estudos realizados recentemente sobre a utilização de células tronco como abordagem terapêutica na clínica de felinos.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 As células tronco

As células tronco apresentam a importante propriedade de indiferenciação. É nesse aspecto que elas se destacam por uma capacidade que as permite renovar a população celular dos tecidos, ou seja, a capacidade de autorrenovação (LEMISCHKA, 2005). Ao mesmo tempo, podem se diferenciar em células que apresentam grau de especialização mais elevado (MEIRELLES, CHAGASTELLES & NARDI, 2006). Ou seja, no processo de divisão celular, as células tronco dividem-se de forma assimétrica, o que permite que suas células filhas apresentem o seu estado indiferenciado para a reposição do “pool” celular e diferenciem-se em um novo tipo de tecido especializado em seu órgão de origem (Figura 1) (ZAGO & COVAS, 2006).

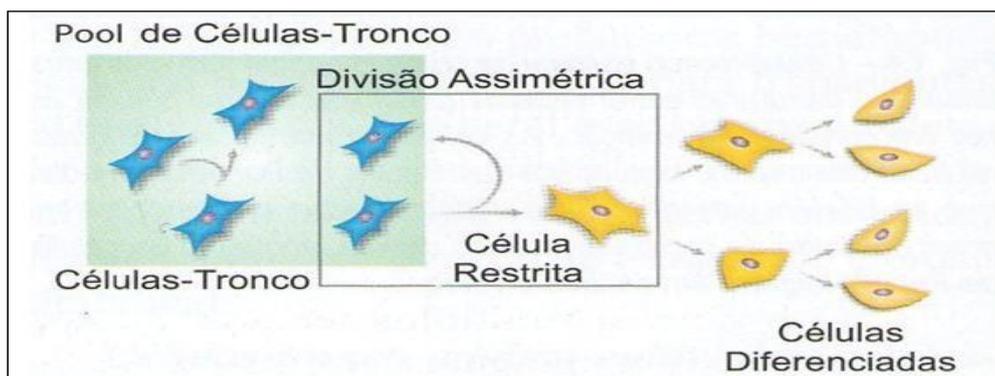


Figura 1 - Desenho ilustrativo da propriedade fundamental de divisão assimétrica das células tronco.  
 FONTE: ZAGO & COVAS, 2006.

Essas células podem apresentar diferentes origens. São chamadas de embrionárias quando provém do estágio inicial do embrião, ou de células adultas, quando obtidas de tecidos de estágios mais avançados do desenvolvimento, como o adiposo, a medula óssea, o cordão umbilical, por exemplo (CIRNE-LIMA, 2007; YARAK & OKAMOTO, 2010; CHENG et al., 2011). Quanto à plasticidade, as células tronco podem ser classificadas em totipotentes, pluripotentes e multipotentes. Cada umas dessas classificações referem-se à capacidade de originar diferentes números de folhetos embrionários podendo chegar até a formação de um novo organismo inteiro (CIRNE-LIMA, 2007; YARAK & OKAMOTO, 2010).

As totipotentes correspondem à fase do embrião recém-formado, com capacidade de gerar um novo organismo inteiro, incluindo os tecidos embrionários e os extraembrionários. As pluripotentes geram todos os tipos de células de um indivíduo adulto, ou seja, de todos os três

folhetos embrionários: ectoderma, mesoderma e endoderma, mas não formam tecidos extraembrionários, e não possuem a capacidade de gerar um indivíduo completo (CIRNE-LIMA, 2007; YARAK & OKAMOTO, 2010).

Células multipotentes apresentam capacidade de gerar uma quantidade limitada de tipos celulares (CIRNE-LIMA, 2007; YARAK & OKAMOTO, 2010). São estudadas por sua plasticidade, que permite a diferenciação em tecidos como fígado, tecido nervoso central, rins, pâncreas, pulmões, pele, trato gastrointestinal, coração e músculo esquelético (ZAGO & COVAS, 2006).

As células tronco possuem a capacidade de migrar e expandir, além de exercer atividades imunomoduladoras graças à secreção de fatores de crescimento, assim como citocinas e quimiocinas, que são moléculas específicas para sinalização celular (GAO et al., 2014; GEBLER, ZABEL, & SELIGER, 2012). Essas células também desempenham função imunossupressora no organismo, com uma importante aplicabilidade nos casos de doenças imunomediadas e inflamatórias (GEBLER, ZABEL, & SELIGER, 2012).

### 2.1.1 As células tronco mesenquimais

De acordo com o Comitê de Células Tronco Mesenquimais e da Sociedade Internacional de Terapia Celular (ISCT), para afirmar que uma célula tronco é mesenquimal é preciso que ela apresente as seguintes características: aderência ao plástico quando mantidas em cultura, diferenciação em osteoblastos, adipócitos e condroblastos *in vitro*; expressão dos marcadores de membrana CD105, CD73 e CD90, não expressar os marcadores CD45; CD34; CD14 ou CD1b, CD79a ou CD19 e HLA-DR (SANTOS, 2012).

As células tronco mesenquimais são células multipotentes adultas, ou células tronco somáticas (GOMILLION & BURG, 2006; GEBLER, ZABEL, & SELIGER, 2012). Podem se diferenciar na maioria dos tipos celulares com objetivo de manutenção e reparo do organismo. Residem em múltiplos locais como tecido adiposo (GEBLER, ZABEL, & SELIGER, 2012; GINANI, SOARES, & BARNOZA, 2012), medula óssea, cordão umbilical, membrana amniótica (GEBLER, ZABEL, & SELIGER, 2012; YANG et al., 2013), rins, fígado, baço, pulmões, pâncreas, tendões, membranas sinoviais, placenta, fluido amniótico e polpa dentária (GEBLER, ZABEL, & SELIGER, 2012). São isoladas e cultivadas facilmente em laboratório, por isso, são uma opção viável para uso em terapia celular (GOMILLION & BURG, 2006).

É nesse contexto que a terapia celular está sendo estudada e testada, na medicina, para tratamento de diversos tipos de doenças como: doenças cardíacas isquêmicas e degenerativas,

lesões ósseas, condrais, tendinosas, pulmonares, da medula espinhal, do sistema nervoso central, do fígado e em doenças genéticas, como osteogênese imperfeita e a síndrome de Hurler (BYDLOWSKI et al., 2009).

### 2.1.2 Mecanismo de funcionamento da terapia celular

A abordagem terapêutica no tratamento de doenças com células tronco mesenquimais baseia-se na segurança do conhecimento de mecanismos regulatórios e de moléculas que controlam todos os processos de diferenciação celular na linhagem de tecido especializado de interesse. Além, é claro, das demais cascatas de sinalização que determinam os mecanismos regulatórios que controlam a sobrevivência e proliferação celular (BYDLOWSKI et al., 2009).

O motivo pelo qual as células tronco mesenquimais podem ser utilizadas na terapia regenerativa reside no fato delas terem a capacidade de se rearranjarem em volta de processos inflamatórios e tumorais, quando administradas *in vivo*. Essa capacidade é chamada de “Homing” e ocorre pela existência de receptores ou ligantes específicos que promovem o acesso das células tronco mesenquimais ao nicho da lesão (DE SOUZA et al., 2010).

Um dos principais fatores que se estuda na avaliação do mecanismo celular, incluindo nas células tronco mesenquimais, é o efeito parácrino. Esse mecanismo desempenha uma importante atividade quando se fala em reparo tecidual. As células tronco mesenquimais, quando administradas em um indivíduo, liberam uma variedade de moléculas sinalizadoras e reguladoras, incluindo as interleucinas, citocinas e quimiocinas, inclusive fatores de crescimento, que estão envolvidos no reparo tecidual (GNECCHI et al., 2008).

Foi observado em alguns casos de cardiopatias tratadas com terapia celular, um aumento da concentração de proteínas teciduais como Fatores de Crescimento Endotelial (EGF), de Fibroblastos Básicos (FGF), de Hepatócitos (HGF). Nessa doença em específico, pode-se perceber a atuação do efeito parácrino na proteção do tecido cardíaco e em sua neovascularização (GNECCHI et al., 2008).

As células tronco mesenquimais também exercem importante atuação em processos inflamatórios, processos fibrogênicos, processos de metabolismo celular e mecanismos de regeneração endógena, apresentando diferentes efeitos de acordo com a sinalização celular no nicho da lesão. Entender os fatores desses mecanismos permite uma abordagem mais esclarecida do efeito da terapia celular no tecido que se deseja utilizar essa conduta terapêutica (GNECCHI et al., 2008).

Dessa forma, o potencial das células tronco mesenquimais de atuarem como enxerto, promover efeitos imunomoduladores e expandir-se em cultura celular promove um interesse

cada vez maior em sua aplicabilidade, tanto por infusão intravenosa, quanto por administração dirigida ao local de interesse em várias situações patológicas (LEMISCHKA, 2005).

### 2.1.3 Segurança da terapia celular

Nos estudos realizados com a terapia celular, sabe-se de suas inúmeras aplicabilidades no tratamento de diversas doenças, o que torna sua utilização altamente promissora e benéfica. No entanto, ainda não se obteve resultados satisfatórios a longo prazo, nem se sabe quais efeitos adversos trariam aos indivíduos ao longo do tempo (SUMMER; FINE, 2008). Além disso, esse tipo de abordagem terapêutica precisa de cuidados minuciosos em relação a aderência às boas práticas de manufatura e, dessa forma, garantir a segurança na utilização dessas células como “medicamento celular” de modo seguro e eficiente (BYDLOWSKI et al., 2009).

Para a utilização da terapia celular, necessita-se avaliar muitos parâmetros para garantir sua confiabilidade e segurança. Dentre eles, podemos citar: material utilizado (doador, tecido original, procedimentos de coleta, de enriquecimento do meio, de separação); processamento da cultura (densidade celular, número de passagens, meio de cultura); aparelhos para cultura (qual o melhor sistema fechado; utilização de métodos analíticos para detecção de compostos ativos indesejáveis e impurezas); controle de qualidade (condições de elegibilidade do doador, padrões para o fenótipo e potencial funcional, determinação da segurança microbiológica; verificação da ausência de transformação durante o processo de cultura) (SENSEBÉ, 2009).

Karussis e colaboradores (2010) realizaram um ensaio clínico em humanos, com 34 pacientes, 15 com Esclerose Múltipla e 19 com Esclerose Lateral Amiotrófica, submetidos à terapia celular. Acompanhados por 25 meses, os pacientes não apresentaram efeitos adversos. A ressonância magnética indicou a disseminação das células tronco mesenquimais ao longo na coluna vertebral e, um ano após o tratamento, nenhum dos pacientes apresentou alguma doença inesperada. Karussis e colaboradores (2010) constataram segurança no tratamento, demonstrando estabilidade e melhora clínica do quadro clínico dos pacientes. No entanto, outros ensaios são necessários para avaliar a segurança a longo prazo (KARUSSIS et al., 2010).

Em estudo piloto realizado por Quimby e colaboradores (2015), foi avaliada a eficácia e a segurança do tratamento com células tronco mesenquimais alogênicas criopreservadas, administradas pela via intravenosa, em 21 gatos diagnosticados com Doença Renal Crônica. Os resultados desse estudo evidenciaram que doses baixas não causaram efeitos adversos nos pacientes. Em contrapartida, quando foram utilizadas doses mais elevadas, os gatos apresentaram efeitos como vômitos durante a infusão e aumento da frequência respiratória,

inclusive um caso de dispnéia. Por outro lado, o aumento da dose da terapia celular não refletiu em melhores resultados que os obtidos com doses menores.

## 2.2 As células tronco mesenquimais de felinos

Em estudos realizados com intuito de avaliar as células tronco mesenquimais de felinos, pode-se perceber que o tecido adiposo de gatas é uma fonte de fácil obtenção, isolamento e expansão das células (SANTOS, 2012). Avaliando-se fenotipicamente a compatibilidade das células tronco mesenquimais felinas com as de humanos, foi possível perceber que as células de ambas as espécies compartilham dos mesmos marcadores de superfícies, no entanto, os marcadores hematopoiéticos CD34 e CD35 não se apresentavam com morfologia semelhante (MUNOZ et al., 2012).

Além da compatibilidade com células humanas, foi possível observar a compatibilidade das células tronco mesenquimais felinas com as de outras espécies (MARTIN et al., 2002). Algumas características são levadas em consideração para a avaliação dessa semelhança. São elas: morfologia, característica de crescimento, taxas de frequência na medula óssea e perfil antigênico da superfície celular. Além disso, as células devem apresentar característica multipotencial, com capacidade de diferenciação em adipócitos, osteócitos e neurônios *in vitro* (MARTIN et al., 2002)

Santos e colaboradores (2012), isolaram e caracterizaram células tronco do tecido adiposo de gatas a fim de analisar os seus efeitos parácrinos em gatos com doença renal crônica. Verificou-se que as células tronco de tecido adiposo de gatas possuem certo grau de indiferenciação, pois foram positivas para Stro-1 e Nanog, marcadores de pluripotência. Quando os marcadores utilizados para a caracterização de células tronco mesenquimais, foram positivas para CD44+ e apresentaram 50% de expressão de CD90, contudo não expressaram CD73, CD105 (SANTOS, J, 2012). Já os testes para CD45, CD34, HLA-DR foram negativos, como o esperado para essas células.

Com relação aos ensaios de diferenciação, ocorreu diferenciação adipogênica, osteogênica e condrogênica após o cultivo com meios indutores de diferenciação. As células foram positivamente coradas com *Oil Red O*, *Alizarin Red* e *Alcian Blue* respectivamente (SANTOS, J, 2012), tanto nas células tronco mesenquimais felinas obtidas da medula óssea, quanto as derivadas de tecido adiposo (MUMAW et al., 2015).

De acordo com os estudos sobre células tronco, as células felinas também não apresentaram evidência da classe principal de histocompatibilidade II (MHC-II). Ainda

conforme a literatura, que sugere Stro-1 como um marcador da pluripotência, as células mesenquimais felinas de primeira e quinta passagem apresentaram sua expressão em mais de 90% das células. Na passagem cinco, as células diferenciaram-se em células osteogênicas e adipogênicas, e também geraram neurônios com propriedades eletrofisiológicas (MUNOZ et al., 2012).

## 2.3 O uso das células tronco mesenquimais em felinos

### 2.3.1 Asma felina

A síndrome de asma felina (FAS, do inglês, *Feline Asthma Syndrome*) acomete os felinos domésticos e está relacionada a uma etiologia alérgica. Caracteriza-se por episódios recorrentes de dispneia, sibilos e tosse, e em casos mais avançados, pode ocorrer cianose. Em casos crônicos, os episódios podem ser curtos, e pode haver períodos de não manifestação da doença. A fisiopatogenia envolve com frequência o estreitamento do lúmen dos brônquios e das vias aéreas menores, e por isso a dispneia é mais evidente durante expiração (CHANDLER et al., 2006).

Essa enfermidade acomete de 1% a 5% da população felina doméstica (GÓMEZ et al., 2012). Fisiologicamente, a conformação do sistema respiratório dos felinos propicia o desenvolvimento da asma. Os felinos apresentam menor diâmetro bronquial em comparação ao seu tamanho corporal; maior quantidade de músculo liso na parede bronquial; maior proporção da cartilagem elástica; e maior quantidade de mastócitos, células globosas e glândulas submucosas (GÓMEZ et al., 2012).

Na terapia convencionalmente adotada para asma felina, muitas vezes, é necessário o uso de anti-inflamatórios que apresentem uma resposta mais efetiva ao tratamento, como os corticosteroides por via oral ou inalatória. O objetivo da terapia é a redução do processo inflamatório eosinofílico, reduzir a produção de muco e a hipersecreção brônquica. A utilização do corticoide pode ser potencializada pela sinergia com uma medicação  $\beta_2$  adrenérgica, para aumentar a resposta dos receptores aos broncodilatadores (GÓMEZ et al., 2012).

Em um estudo, gatos com asma ou bronquite crônica, com sinais clínicos de tosse, chiado ou dificuldade respiratória episódica, foram tratados com altas doses terapêutica com glicocorticóides por no mínimo três semanas (COYAYNE; REINERO; DECLUE, 2011).

Apesar das altas doses de corticosteroides, pode haver persistência da inflamação subclínica das vias aéreas, com eosinofilia em gatos com asma crônica (COYAYNE; REINERO; DECLUE, 2011). Além disso, alguns pacientes podem apresentar doenças

concomitantes, como o *diabetes mellitus*, que contraindiquem o uso sistêmico de glicocorticoides. Dessa forma, são necessárias novas terapias para abordar alternativamente esses pacientes. O tratamento ideal deveria atenuar a resposta de linfócitos Th2 e diminuir todos os sinais característicos da asma, como tosse seca, dispneia expiratória, boca aberta e cianose (TRZIL et al., 2016).

Os linfócitos T regulatórios (Treg) apresentam importante função na redução dos efeitos patológicos mediados por IgE, causados pelos alérgenos. Em experimentos realizados com a supressão de Treg em ratos, a administração sistêmica das células tronco mesenquimais adultas alogênicas derivadas de medula óssea protegeu as vias aéreas da enfermidade induzida pelo modelo ovalbumina (OVA), evidenciado pela redução da doença pulmonar e células inflamatórias no fluido de lavagem broncoalveolar (BALF) (KAVANAGH; MAHON, 2011).

Gatos asmáticos que receberam a administração de células tronco mesenquimais apresentaram, na avaliação realizada no 9º mês após o tratamento, redução do número total de eosinófilos para intervalos de referências normais, redução da hiper-responsividade das vias aéreas, atenuação pulmonar, além da redução significativa dos escores de espessamento da parede brônquica. Ou seja, os gatos do grupo tratado com a terapia celular apresentaram considerável melhora nos parâmetros respiratórios avaliados, em relação ao grupo placebo (TRZIL et al., 2016). Os resultados dos estudos com terapia celular em gatos estão resumidos na Tabela 1.

Em estudo realizado por Trzil et al. (2014), que avaliou a terapia com células tronco mesenquimais derivadas de tecido adiposo em gatos asmáticos, não houve diferença na contagem de eosinófilos entre o grupo tratado com terapia celular e o grupo controle, causando dúvida se a terapia consegue reduzir a inflamação das vias aéreas. Na avaliação da hiper-reatividade das vias aéreas, também não foi constatada nenhuma diferença nos resultados de ambos os grupos expostos a desafio com alérgenos. Contudo, nas tomografias computadorizadas, realizadas de seis a 10 meses após a última infusão da terapia celular, o grupo tratado apresentou resultados significativos, comprovando que as células reduziram os índices de remodelamento pulmonar. Nas tomografias de 12 meses após infusão, no entanto, a diferença entre os grupos não estava mais presente. Dessa forma, Trzil e colaboradores (2014) sugerem estudos futuros com diferentes doses e frequência da infusão da terapia celular.

### 2.3.2 Gengivoestomatite

A gengivoestomatite, doença que mais afeta a cavidade oral de gatos domésticos (FROST; WILLIAMS, 1986; MATILDE; LÚCIA; LOURENÇO, 2013), ocorre em todas as raças e em qualquer faixa etária (DIEHL; ROSYCHUK, 1993; FROST; WILLIAMS, 1986). É causada por um processo inflamatório oral intenso e grave de curso crônico, focal ou difuso. Sua etiologia é incerta, porém, pode estar associada a aspectos multifatoriais como a presença de vírus, bactérias, reação autoimune, predisposição genética, e aspectos nutricionais, ambientais e de domesticação (MATILDE; LÚCIA; LOURENÇO, 2013).

Essa afecção provoca uma hiperemia gengival, edema, ulceração e proliferação tecidual nas regiões molares e pré-molares, que pode se estender a demais porções da cavidade oral, inclusive à língua. Os gatos podem também ser acometidos por retração gengival e perda de dentes. Os sinais de sialorreia, halitose e diminuição de apetite estão relacionados com a presença de inflamação e de dor durante a alimentação (FROST; WILLIAMS, 1986; DIEHL; ROSYCHUK, 1993).

A presença de algumas doenças concomitantes promove o desenvolvimento de imunodeficiência, piorando o curso clínico da gengivoestomatite. Noventa e sete por cento dos gatos com gengivoestomatite são portadores de calicivírus felino (FCV), e 15%, de herpesvírus felino (FHV) (HENNET; 2005). Por outro lado, os vírus da imunodeficiência felina (FIV) e da leucemia felina (FeLV) não estão diretamente associados com a doença, mas causam imunossupressão, o que agrava as lesões orais (HARVEY; 2006).

A FIV apresenta uma correlação direta com a inflamação gengival crônica. Na prática clínica, 50% a 80% dos gatos com FIV apresentam algum tipo de doença na cavidade oral, sendo a incidência de gengivoestomatite relatada entre 8% a 80%. Quando avaliada a relação dessas duas doenças, a prevalência e a gravidade das lesões orais aumenta significativamente (DIEHL; ROSYCHUK, 1993).

Como não existe uma etiologia específica relacionada à fisiopatologia da gengivoestomatite, algumas hipóteses são levantadas sobre o componente desencadeador da resposta imune. Dentre elas, está um defeito imunológico do paciente que o predispõe à resposta exacerbada e à autodestruição dos tecidos orais acometidos pelo processo inflamatório. Nestes casos, há melhora da gengivoestomatite quando se utiliza medicações imunossupressoras (MATILDE; LÚCIA; LOURENÇO, 2013). No entanto, esse tipo de medicação deve ser administrada com cautela quando o gato apresenta FIV ou FeLV concomitantemente (DIEHL; ROSYCHUK, 1993).

Existem vários protocolos medicamentosos com antibióticos e antiinflamatórios para o tratamento da gengivoestomatite, variando quanto à eficácia (FROST; WILLIAMS, 1986; DIEHL; ROSYCHUK, 1993). Além da terapia anti-inflamatória, recomenda-se a extração dentária até chegar à exodontia total. Contudo, aproximadamente 30% dos gatos com gengivoestomatite não respondem a este tratamento (DE WINDT et al., 2014).

De Windt e colaboradores (2014), estudou a utilização de células tronco mesenquimais adiposo-derivadas para o tratamento de felinos acometidos por gengivoestomatite sem resposta à terapia convencional (Tabela 1). No estudo, foram incluídos nove gatos com gengivoestomatite crônica refratária ao tratamento de exodontia total. Setenta por cento dos pacientes tratados com a terapia celular apresentaram redução clínica e dos sinais clínicos característicos da doença. Houve redução também dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, como o Interferon- $\gamma$ , Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$ , e Interleucina- $1\beta$ , comprovando os efeitos imunomodulatórios da terapia celular. (DE WINDT et al., 2014).

### 2.3.3 Doença Renal Crônica

Muito comum na clínica veterinária de felinos (POLETTTO, 2016), a Doença Renal Crônica (DRC) apresenta uma prevalência de até 20%, predominantemente em gatos de idade avançada (WAKI et al., 2010). Caracteriza-se por lesões renais progressivas, que resultam em alterações nas funções de excreção, síntese e regulação renal (MARIA; SANTOS, 2009). É classificada de acordo com sua progressão, sob as orientações da Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS, do inglês, *International Renal Interest Society*) para uma abordagem clínica correta (WAKI et al., 2010).

O estágio I inclui animais que não apresentam azotemia (creatinina sérica com valores abaixo de  $1,6 \text{ dL}^{-1}$ ), no entanto, possuem algumas alterações, como inabilidade renal de concentrar a urina, proteinúria renal ou alterações renais nos exames de imagem ou biópsia. No estágio II, ocorre azotemia (creatinina sérica entre  $1,6 \text{ mg dL}^{-1}$  e  $2,8 \text{ mg dL}^{-1}$ ). Os pacientes do estágio I e II não apresentam claramente os sinais clínicos de DRC, exceto pela ocorrência de poliúria e polidipsia (WAKI et al., 2010).

Já no estágio III, a azotemia ocorre em estágio avançado (creatinina sérica entre  $2,9 \text{ mg dL}^{-1}$  e  $5,0 \text{ mg dL}^{-1}$ ) com manifestações clínicas mais evidentes. E, por último, o estágio IV já se caracteriza por intensa azotemia (creatinina sérica superior a  $5,0 \text{ mg dL}^{-1}$ ), com perda massiva da função renal, apresentando diversas manifestações clínicas (WAKI et al., 2010).

Existem muitas limitações no tratamento convencional para DRC, entre elas está a falta de efeito sobre a fibrose renal progressiva (LAWSON et al., 2015). A opção para este caso é o

transplante renal, no entanto, é pouco viável pela necessidade de cuidados de suporte, pelo custo financeiro ao tutor, além de possíveis complicações metabólicas pós-cirúrgicas (QUIMBY et al., 2011). Segundo Quimby e Dow (2015), dadas as limitações na terapia convencional para DRC, a terapia com células tronco mesenquimais poderia fornecer uma alternativa para o seu tratamento.

Quimby e colaboradores (2011) avaliaram a eficácia da utilização de células tronco mesenquimais pela via de administração intra-renal unilateral, guiada por ultrassom. Dos seis gatos com DRC estável selecionados para o estudo, três receberam células tronco provenientes de medula óssea e outros três receberam células tronco provenientes de tecido adiposo. A aplicação foi realizada sob anestesia geral, e, após a administração, foi avaliada a ocorrência de hemorragia na primeira hora e 24 horas depois. Dois gatos com estágio IV da DRC não apresentaram melhora e foram eutanasiados. A histologia de um deles revelou a presença de cristais, que provavelmente afetou a resposta ao tratamento. Sobre os pacientes que chegaram ao final do estudo, dois dos quatro gatos tratados obtiveram uma moderada melhora na função renal. A utilização da via intra-renal é uma possível forma de administração da terapia celular. Contudo, necessita-se efetuar procedimento sedação nos pacientes, o que dificulta a sua utilização clínica para esse perfil de paciente (Tabela 1).

Dois anos após o primeiro estudo, Quimby e colaboradores (2013) aplicaram células tronco mesenquimais adiposo-derivadas criopreservadas em 16 gatos. Dois gatos apresentaram vômito e quatro gatos aumentaram sua frequência respiratória durante a infusão. A maioria dos gatos não apresentou melhora nos valores de creatinina sérica e taxa de filtração glomerular. E nos que apresentaram alguma melhora nesses parâmetros, esta não refletiu em melhora clínica dos pacientes. Dessa forma, os autores concluíram com este estudo que as células tronco adiposo-derivadas criopreservadas não foram associadas a efeitos adversos, como também não causaram melhora aos parâmetros renais dos pacientes.

Os mesmos autores, observaram reações adversas na administração da terapia celular em gatos. As reações que ocorreram foram vômitos em 40% dos gatos e aumento da frequência respiratória em 80%. Eles concluíram que a maior causa para a observação desses efeitos foi a utilização de doses maiores da terapia celular diretamente da criopreservação, causando uma reação inflamatória imediata mediada pelo sangue, reagrupamento das células, e consequente micro tromboembolismo pulmonar. (QUIMBY; DOW, 2015).

Em estudos realizados com roedores que apresentavam DRC induzida experimentalmente, após a administração de células tronco mesenquimais, os animais apresentaram preservação da função renal, incluindo redução do infiltrado inflamatório intra-

renal, diminuição de fibrose e glomeruloesclerose (CAVAGLIERI et al., 2009; CHOI et al., 2009). Na maioria dos estudos, no modelo experimental utilizado em ratos há lesão renal aguda pela indução de isquemia renal, no entanto, em felinos, o curso da doença segue um declínio progressivo de suas funções por causa da perda gradual da população de néfrons funcionais. Portanto, embora se tenha resultados satisfatórios para o tratamento de DRC quando utilizado modelos com ratos, o mesmo não acontece com resultados obtidos na terapia utilizada em gatos (QUIMBY; DOW, 2015).

#### 2.3.4 Doença inflamatória intestinal

A doença inflamatória intestinal acomete os gatos pela infiltração de células inflamatórias no trato gastrointestinal. Vários fatores podem contribuir para o desenvolvimento da doença, entre eles, o parasitismo, a alergia alimentar e os distúrbios bacterianos. O diagnóstico de doença inflamatória intestinal é realizado após o descarte das demais afecções que podem acometer os felinos como a diarreia crônica (E. A. CHANDLER, C.J. GASKELL, R. M. GASKELL, 2006).

A etiopatogenia da doença inflamatória intestinal está envolvida com a alteração da imunidade relacionada a mucosa gastrointestinal. Dessa forma, ocorre um descontrole da resposta imunológica produzindo anticorpos pela não tolerância aos antígenos intestinais. O tratamento dessa enteropatia em felinos se torna um grande desafio pelo fato dos tutores terem dificuldades em seguir corretamente a administração das medicações, e providenciar uma alimentação controlada e de alto custo por tempo prolongado. O tratamento indicado inclui o uso de glicocorticoides, anti-inflamatórios ou medicações imunomoduladores associados a controle dietético hipoalergênico. Essa terapia sofre, muitas vezes, necessidade de ajustes para o controle satisfatório dos sinais clínicos (WEBB; WEBB, 2015).

A terapia com células tronco mesenquimais pode ser uma alternativa aos pacientes que possuem doença inflamatória intestinal e que são refratários ou que possuem contraindicações ao tratamento imunossupressivo com corticosteroides ou ciclosporina (HOFFMAN; DOW, 2016). A abordagem do tratamento com células tronco mesenquimais em doenças que estejam relacionadas com inflamação crônica ou problemas envolvendo o complexo imunológico demonstra ser uma estratégia terapêutica promissora. É dessa forma que, na doença inflamatória intestinal, a terapia celular permite um controle efetivo em relação a resposta imune e na reação inflamatória (WEBB; WEBB, 2015).

WEEB e colaboradores (2015) realizaram um trabalho pesquisando a utilização de terapia celular para avaliar a segurança e eficácia do tratamento em felinos que apresentava sinais de enteropatia crônica. O estudo fez a utilização de células tronco mesenquimais felinas derivadas de tecido adiposo. O tratamento foi realizado utilizando um grupo de sete gatos, que apresentavam clinicamente diarreia há mais de três meses, e um grupo placebo composto por quatro gatos que possuíam sinais clínicos semelhantes (Tabela 1). O resultado obtido com o tratamento da terapia foi que cinco dos sete gatos tratados apresentaram evolução positiva da doença, com melhora ou resolução completa dos sinais clínicos. Os relatos dos tutores em relação aos outros dois gatos foram referentes a uma pequena, mas continuada, melhora dos sinais que o paciente apresentava. Questionários foram aplicados aos tutores no início do estudo, no final e um a dois meses de conclusão do estudo, para avaliar como segue a recuperação dos gatos tratados.

Tabela 1. Resumo dos estudos encontrados na literatura sobre utilização da terapia celular em gatos, com tipo celular utilizado na terapia; dose de células infundidas; quantidade de aplicações em série ou aplicação única; via de administração; efeito adverso observado; observações pertinentes ao estudo; referência bibliográfica do estudo.

	Tipos de Células	Dose MSCs	Número de Aplicações e Intervalo de Tempo	Via de Administração	Efeito Adverso	Observações	Referência
Asma Felina	Mesenquimal de Tecido Adiposo	1º $2 \times 10^6$ 2º $4 \times 10^6$ 3º $4,7 \times 10^6$ 4º $1 \times 10^7$ 5º $1 \times 10^7$	5 Aplicações Semana 0 Semana 2 Semana 4 Semana 14 Semana 19	Infusão Intravenosa	Não Apresentaram	Os efeitos do tratamento foram identificados a longo prazo	Trzil, J. E. et al., 2016.
Asma Felina	Mesenquimal de Tecido Adiposo	$3.64 \times 10^6$ a $2.50 \times 10^7$	6 Aplicações Intervalo de Duas semanas	Infusão Intravenosa	Não Apresentaram	Sem Resposta a Redução do Processo Inflamatório. Melhora na Remodelação das Vias Aéreas Contata até o Mês 8.	Trzil, J. E. et al., 2014.
DRC	Mesenquimal de Medula Óssea Mesenquimal de Tecido Adiposo	$1 \times 10^5$ $1 \times 10^6$ a $4 \times 10^6$	Uma Única Aplicação Uma Única Aplicação	Intra-renal Intra-renal	Não Apresentaram Efeitos Adversos Imediatos ou a Longo Prazo	A administração Intra-renal é um Procedimento Viável. Não Causou Efeito Adverso a Função Renal. Melhora da Função Renal em 50% do Grupo Tratado	Quimby et al., 2011
Enteropatia Crônica	Mesenquimal de Tecido Adiposo	1º $2 \times 10^6$ 2º $2 \times 10^6$	Duas Aplicações Intervalo de Duas Semanas	Infusão Intravenosa	Não Apresentaram Efeitos Adversos ou Efeitos Secundários a Terapia	A Terapia com Células-Tronco Derivada de Tecido Adiposo Evidenciou Ser um Tratamento Seguro e Potencialmente Eficaz.	Webb; Webb, 2015
Gengivo-estomatite	Mesenquimal de Tecido Adiposo	1º $20 \times 10^6$ 2º $20 \times 10^6$	2 Aplicações Intervalo de 30 dias	Infusão Intravenosa	Durante o tratamento, dois gatos apresentaram reações transfusionais imediatas caracterizadas por respiração rápida, micção, vômito e apatia.	A resposta ao tratamento com células-tronco mesenquimais foi acima de 70%. Esse grupo era refratário ao tratamento convencional.	De Windt et al., 2014

### 3 CONCLUSÃO

Embora a terapia com as células tronco esteja apresentando resultados promissores, seus mecanismos de ação e eficácia em alguns tratamentos não estão totalmente elucidados, pois há poucos estudos sobre o assunto em gatos. Portanto, ainda é necessário que sejam realizados muitos estudos para garantir sua confiabilidade e eficácia como forma de terapia no combate de muitas doenças humanas e animais. É dessa forma que fica evidente a importância de se obter conhecimento em relação a equivalência de doses que seriam utilizadas no tratamento e compreender os mecanismos de modulação imunológica das células tronco.

Ao mesmo tempo, os animais estão cada vez mais próximos das pessoas e, sendo assim, é possível perceber que apresentam doenças que muito se assemelham com a dos humanos. Portanto, é viável avaliar com grande entusiasmo a possibilidade de crescimento tanto da medicina humana quanto da veterinária com a realização de mais pesquisas voltadas a utilização de células tronco para o tratamento de várias doenças.

Em Medicina Felina, muitas vezes o protocolo de terapêutico de algumas doenças encontra-se muito restrito pelo fato de exercer efeitos indesejáveis, ou por não gerar o efeito esperado, ou por ser difícil para o tutor realizar. Portanto, as células tronco podem ser uma alternativa importante para abordar o tratamento do paciente de forma eficaz e com altas chances de recuperação.

#### 4 REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS

BYDLOWSKI, S. P. et al. Características biológicas das células-tronco mesenquimais. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, p. 25–35, 2009.

CAVAGLIERI, R.C., MARTINI, D., SOGAYAR, M.C., NORONHA, I.L. Mesenchymal stem cells delivered at the subcapsule of the kidney ameliorate renal disease in the rat remnant kidney model. **Transplant Proceedings** 41, 947–951. 2009

CHENG, K. et al. Human adipose-derived stem cells: Isolation, characterization and current application in regeneration medicine. **Genomic Medicine, Biomarkers, and Health Sciences**, v. 3, n. 2, p. 53–62, 2011.

CHOI, S., PARK, M., KIM, J., HWANG, S., PARK, S., LEE, Y. The role of mesenchymal stem cells in the functional improvement of chronic renal failure. **Stem Cells and Development** 18, 521–529, 2009.

CIRNE-LIMA, E. O. Stem Cells. **Revista HCPA**, v. 27, n. 3, p. 66–73, 2007.

COCAZYNE, C. G.; REINERO, C. R.; DECLUE, A. E. Subclinical airway inflammation despite high-dose oral corticosteroid therapy in cats with lower airway disease. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 13, n. 8, p. 558–563, 2011.

DE WINDT, T. S. et al. Therapeutic Efficacy of Fresh, Autologous Mesenchymal Stem Cells for Severe Refractory Gingivostomatitis in Cats. **Stem Cells Translational Medicine**, v. 3, n. 6, p. 723–33, 1 jun. 2014.

DIEHL, K.; ROSYCHUK, R. A. W. Feline Gingivitis-Stomatitis-Pharyngitis. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 23, n. 1, p. 139–153, 1993.

DE SOUZA, C. F. et al. Células-tronco mesenquimais: Células ideais para a regeneração cardíaca. **Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva. Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista - SBHCI**, , 2010.

E. A. CHANDLER; C.J. GASKELL; R. M. GASKELL. **Clínica e Terapêutica em Felinos**. Roca, São Paulo. 579 p., 2006.

FROST, P.; WILLIAMS, C. A. Feline dental disease. **The Veterinary clinics of North America. Small animal practice**, v. 16, n. 5, p. 851–73, 1986.

GNECCHI, M. et al. Paracrine Mechanisms in Adult Stem Cell Signaling and Therapy. **Circulation Research**, v. 103, n. 11, p. 1204–1219, 2008.

GÓMEZ, N. et al. Asma felino: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. **InVet**, v. 14, n. 2, p. 191–207, 2012.

HARVEY CE. Cavidade oral. In: Chandler EA, Gaskell CJ, Askell RM. **Clínica e terapêutica em felinos**. São Paulo: Roca; cap.15, p.312-25, 2006.

HENNET P. Relationship between oral calicivirus and herpesvirus carriage and “palatoglossitis” lesions. In: **Proceedings of the 9<sup>o</sup> Annual Veterinary Dental Forum & World Veterinary Dental Congress; 2005, Orlando. Orlando: Academy of Veterinary Dentistry, American Veterinary Dental College, American Veterinary Dental Society; p.503, 2005.**

HOFFMAN, A. M.; DOW, S. W. Concise review: Stem cell trials using companion animal disease models. **Stem Cells**, v. 34, n. 7, p. 1709–1729, 2016

KARUSSIS, D. et al. Safety and Immunological Effects of Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Patients With Multiple Sclerosis and Amyotrophic Lateral Sclerosis. **Jama**, v. 67, n. 10, p. 10, 2010.

KAVANAGH, H.; MAHON, B. P. Allogeneic mesenchymal stem cells prevent allergic airway inflammation by inducing murine regulatory T cells. **Allergy**, v. 66, n. 4, p. 523–531, 2011.

KINDT TJ, GOLDSBY RA, OSBORNE BA. *Imunologia de Kuby*. **6th ed. Artmed**; 2007

LAWSON, J. et al. Renal fibrosis in feline chronic kidney disease: Known mediators and mechanisms of injury. **The Veterinary Journal**, v. 203, n. 1, p. 18–26, 2015.

LEMISCHKA, I. R. **Stem cell biology: A view toward the future**. Annals of the New York Academy of Sciences. **Anais**. Blackwell Publishing Ltd, 2005

MARIA, S.; SANTOS, D. O. S. Doença Renal Crônica Idiopática Felina. **Faculdade de Medicina Veterinária**. Universidade Técnica de Lisboa, p. 106, 2009.

MARTIN, D. R. et al. Isolation and characterization of multipotential mesenchymal stem cells from feline bone marrow. **Experimental Hematology**, v. 30, n. 8, p. 879–886, 2002.

MARTINS, J. **Marcadores de Superfície De Células-Tronco: Estudo De Reação Cruzada Inter-Espécies**. 2010. 62f. Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Ciências Biomédicas) - Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2010.

MATILDE, K. S.; LÚCIA, M.; LOURENÇO, G. Complexo Gengivite Estomatite Felina: Revisão de Literatura. **Veterinária e Zootecnia**, v. 20, n. 14, p. 160–170, 2013.

MEIRELLES, L. S.; CHAGASTELLES, P.C. & NARDI, N. B. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. **Journal of cell science**, v. 119, n. 11, p. 2204–2213, 2006.

MELGAÇO, S. et al. Nefrotoxicidade dos anti-inflamatório não esteroidais. **Critical Care Medicine**, v. 43, n. 4, p. 382–90, 2010.

MUMAW, J. L. et al. Feline mesenchymal stem cells and supernatant inhibit reactive oxygen species production in cultured feline neutrophils. **Research in Veterinary Science**, v. 103, p. 60–69, dez. 2015.

MUNOZ, J.L. et al. **Feline bone marrow-derived mesenchymal stromal cells (MSCs) show similar phenotype and functions with regards to neuronal differentiation as humanMSCs. Differentiation**. International Society of Differentiation v. 84, n 2, p. 214–222, sept 2012.

PALACIOS, R.; GOLUNSKI, E.; SAMARIDIS, J. In vitro generation of hematopoietic stem cells from an embryonic stem cell line. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 92, n. 16, p. 7530–4, 1 ago. 1995.

POLETTI, J. **Avaliação laboratorial baseada em métodos para o diagnóstico precoce da doença renal crônica em felinos domésticos**. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2016.

QUIMBY, J. M. et al. Evaluation of intrarenal mesenchymal stem cell injection for treatment of chronic kidney disease in cats: A pilot study. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 13, n. 6, p. 418–426, 2011.

QUIMBY, J. M. et al. Safety and efficacy of intravenous infusion of allogeneic cryopreserved mesenchymal stem cells for treatment of chronic kidney disease in cats: results of three sequential pilot studies. **Stem Cell Research & Therapy**, v. 4, n. 2, p. 48, 2013.

QUIMBY, J. M.; DOW, S. W. Novel treatment strategies for feline chronic kidney disease: A critical look at the potential of mesenchymal stem cell therapy. **The Veterinary Journal**, v. 204, n. 3, p. 241–246, 2015.

SANTOS, J. **Stem cell therapy in cats carriers of chronic kidney disease: laboratorial and imaging evaluation**. 2012. 102f. Tese (Doutorado em Ciências). - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

SENSEBÉ, L. Generation and characterization of mesenchymal stromal cells for clinical application. **ISBT Science Series**, v. 4, n. 1, p. 31–36, 2009.

STRAUER, B. E. et al. Regeneration of human infarcted heart muscle by intracoronary autologous bone marrow cell transplantation in chronic coronary artery disease: The IACT Study. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 46, n. 9, p. 1651–1658, nov. 2005.

SUMMER, R.; FINE, A. Mesenchymal progenitor cell research: limitations and recommendations. **Proceedings of the American Thoracic Society**, v. 5, n. 6, p. 707–10, 2008.

TRZIL, J. E. et al. Intravenous adipose-derived mesenchymal stem cell therapy for the treatment of feline asthma: a pilot study. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 18, n. 12, p. 981–990, 1 dez. 2016.

TRZIL, J. E. et al. Long-term evaluation of mesenchymal stem cell therapy in a feline model of chronic allergic asthma. **Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology**, v. 44, n. 12, p. 1546–57, 2014.

TSUJI, W.; RUBIN, J. P.; MARRA, K. G. Adipose-derived stem cells: Implications in tissue regeneration. **World journal of stem cells**, v. 6, n. 3, p. 312–21, 26 jul. 2014.

YARAK, S. & OKAMOTO, O. K.. Células-tronco derivadas de tecido adiposo humano: desafios atuais e perspectivas clínicas. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 85, n. 5, p. 647–656, 2010.

ZAGO, A.; COVAS, T. Células-tronco - **A fronteira da medicina**. Atheneu, São Paulo. 245 p., 2006.

WAKI, M. F. et al. Classificação em estágios da doença renal crônica em cães e gatos - abordagem clínica, laboratorial e terapêutica. **Ciência Rural**, v. 40, n. 10, p. 2226–2234, 2010.

WEBB, T. L.; WEBB, C. B. Stem cell therapy in cats with chronic enteropathy: a proof-of-concept study. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 17, n. 10, p. 901–908, 2015.