

# O USO DE CÉLULAS TRONCO COMO TERAPÊUTICA ADJUVANTE NO TRATAMENTO DE CÃES COM DISPLASIA COXOFEMORAL

*Data de aceite: 02/05/2023*

### **Beatriz Campanari Laurentino**

Acadêmica do Curso de Graduação em Medicina Veterinária – UNIMAR

### **Angélica da Silva Leme**

Acadêmica do Curso de Graduação em Medicina Veterinária – UNIMAR

### **Gabriela Campos**

Acadêmica do Curso de Graduação em Medicina Veterinária – UNIMAR

### **Isabela Damaceno de Oliveira**

Acadêmica do Curso de Graduação em Medicina Veterinária – UNIMAR

### **Cláudia Fonseca Sampaio Repetti**

Docente do Curso de Graduação e Pós-graduação em Medicina Veterinária – UNIMAR

**RESUMO:** A displasia coxofemoral caracteriza-se pelo desenvolvimento falho da articulação coxofemoral, determinada por graus de frouxidão dos tecidos moles ao seu redor, instabilidade, malformação da cabeça femoral e acetábulo, os quais viabilizam subluxação em idade precoce em cães. Apesar da transmissão hereditária e recessiva, fatores nutricionais,

biomecânicos e ambientais podem piorar a condição da displasia. A agressão constante aos sinoviócitos causa hipertrofia, hiperplasia e, nos casos graves, necrose das vilosidades da membrana sinovial com aumento do líquido e pressão intra-articular proporcionando dor. Clinicamente a DCF acomete dois grupos de cães, os jovens, entre 4 e 12 meses de idade apresentam sinais agudos de afecção unilateral, com diminuição da atividade física, dor, claudicação dos membros pélvicos. Já os animais acima de 12 meses de idade apresentam alterações degenerativas da articulação, claudicação bilateral dos membros pélvicos após exercícios e atrofia da musculatura pélvica. Entretanto, em ambos podem incluir dificuldade para levantar-se e para subir e descer escadas, sinal de Ortolani positivo. O diagnóstico depende de evidências de frouxidão articular e alterações osteoartróticas e necessita de confirmação radiográfica feita no animal com no mínimo 12 meses, sendo o ideal aos 18 meses ou mais pois alguns animais só demonstram evidências radiográficas aos dois anos. O tratamento da DCF pode ser conservador, cirúrgico ou com células tronco. A eleição do mais adequado depende da idade do animal, do

grau de displasia, e dos achados clínicos e radiográficos. O tratamento da DCF tem como objetivo aliviar o desconforto do animal, melhorar a funcionalidade articular e qualidade de vida do paciente e pode ser conservador, cirúrgico ou com células-tronco. O tratamento com células tronco é feito com a injeção intra-articular de células tronco mesenquimais e resulta em grandes efeitos terapêuticos, como melhora da dor e claudicação em pacientes com osteoartrites. Esse tratamento deve ser mais explorado por ser uma terapia inovadora para as afecções articulares apresentando uma vez que as CTM apresentam grande potencial terapêutico e habilidades regenerativas. A DCF não tem cura, mas o tratamento cirúrgico precoce resulta em melhorias quanto a função clínica aceitável em longo prazo, enquanto o tratamento conservador permite o retorno a uma função clínica aceitável com a maturidade. Entretanto, o prognóstico depende da idade do paciente, do grau de desconforto, dos achados radiográficos e físicos e das expectativas e finanças do tutor.

**PALAVRAS-CHAVE:** Células-tronco, displasia coxofemoral, cão.

**ABSTRACT:** Hip dysplasia is characterized by the failed development of the hip joint, determined by degrees of looseness of the soft tissues around it, instability, malformation of the femoral head and acetabulum, which enable subluxation at an early age in dogs. Despite hereditary and recessive transmission, nutritional, biomechanical and environmental factors can worsen the dysplasia condition. The constant aggression to the synoviocytes causes hypertrophy, hyperplasia and, in severe cases, necrosis of the synovial membrane villi with increased fluid and intra-articular pressure causing pain. Clinically, DCF affects two groups of dogs, the young, between 4 and 12 months of age, show acute signs of unilateral affection, with a decrease in physical activity, pain, lameness of the pelvic limbs. Animals over 12 months of age have degenerative changes in the joint, bilateral claudication of the pelvic limbs after exercise and atrophy of the pelvic muscles. However, in both, they may include difficulty getting up and going up and down stairs, a positive Ortolani sign. The diagnosis depends on evidence of joint laxity and osteoarthrotic changes and requires radiographic confirmation made in the animal at least 12 months old, ideally at 18 months or more, as some animals only show radiographic evidence at two years old. The treatment of DCF can be conservative, surgical or with stem cells. Choosing the most appropriate one depends on the age of the animal, the degree of dysplasia, and clinical and radiographic findings. The treatment of DCF aims to alleviate the animal's discomfort, improve joint functionality and the patient's quality of life and can be conservative, surgical or with stem cells. Stem cell treatment is performed with the intra-articular injection of mesenchymal stem cells and results in great therapeutic effects, such as improvement in pain and limping in patients with osteoarthritis. This treatment should be further explored as it is an innovative therapy for joint disorders, since MSCs have great therapeutic potential and regenerative abilities. DCF has no cure, but early surgical treatment results in improvements in acceptable clinical function in the long term, while conservative treatment allows a return to acceptable clinical function with maturity. However, the prognosis depends on the patient's age, degree of discomfort, radiographic and physical findings, and the owner's expectations and finances.

**KEYWORDS:** Stem cells, hip dysplasia, canine.

## INTRODUÇÃO

A palavra displasia tem origem grega, derivando de “dys” que significa anormal e “plassein” forma. A displasia coxofemoral caracteriza-se pelo desenvolvimento falho da articulação coxofemoral, determinada por vários graus de frouxidão dos tecidos moles ao seu redor, instabilidade, malformação da cabeça femoral e acetábulo, os quais viabilizam subluxação em idade precoce em cães. Apesar da transmissão hereditária e recessiva, fatores nutricionais, biomecânicos e ambientais podem piorar a condição da displasia (BENEDETTI, 2015; HARMAN et al., 2016; MEESON et al., 2019).

A articulação coxofemoral é composta pela cabeça e colo femoral e acetábulo. Tal configuração anatômica confere estabilidade e congruência, concomitantemente permitindo grande amplitude de movimentos como lateralidade e rotação dos membros pélvicos (BUTTLER; GAMBINO, 2017). A instabilidade desta articulação ocasiona arrasamento do acetábulo e alterações na cabeça e colo femoral, favorecendo o aparecimento de doença articular degenerativa (DAD) (MINTO et al., 2016).

Apesar da transmissão hereditária e recessiva, fatores nutricionais, biomecânicos e ambientais podem piorar a condição da displasia. A agressão constante aos sinoviócitos causa hipertrofia, hiperplasia e, nos casos graves, necrose das vilosidades da membrana sinovial com aumento do líquido e pressão intra-articular proporcionando dor (MINTO et al., 2016).

Pode acometer gatos e cães de pequeno porte, entretanto, apesar de não haver predileção sexual ou racial, é mais relatada em raças de médio e grande portes, tais como, Labrador, Golden Retrievers, Pastores Alemães e Rottweilers, Fila e São Bernardo (SYRCLE, 2017).

As articulações coxofemorais de cães que eventualmente desenvolvem displasia são estrutural e funcionalmente normais ao nascimento. Dentre os sinais clínicos apresentados por um cão com displasia coxofemoral encontra-se a claudicação uni ou bilateral, dorso arqueado, peso corporal direcionado aos membros anteriores e andar bamboleante (ROCHA et al., 2008).

O diagnóstico depende do histórico do paciente, de evidências de frouxidão articular e alterações osteoartróticas, exame físico e necessita de confirmação radiográfica. A imagem deve permitir a visualização de toda a pelve, das articulações fêmorotíbiopatelares, permitindo avaliar a simetria dos íleos e o posicionamento das patelas e graduar a DCF de 1 a 5 de acordo com a gravidade (TUDURY, 2003).

A radiografia deve ser feita com o animal sedado, com os femores paralelos e patelas sobre as trócleas femorais. O posicionamento inadequado na mesa de raios X é associado a uma má qualidade técnica para visualização e diagnóstico e alteração da relação projetada entre o acetábulo e cabeça femoral (MARTINS, 2019).

O ângulo de Norberg, subluxação e congruência também são parâmetros para avaliar

a displasia coxofemoral. Esses parâmetros de avaliação do quadril são especialmente importante para pontuar articulações normais ou em casos que ainda não apresentam alterações osteoartíticas, como deformação da cabeça do fêmur ou acetábulo. O ângulo de Norberg é medido em graus entre uma linha que une os centros das cabeças femorais e o linha que une o centro da cabeça femoral e o craniolateral aspecto da borda acetabular (MARTINS, 2019).

Embora as radiografias permaneçam como o método primário utilizado para a imagem de ACF caninas, a Tomografia Computadorizada (TC) e a Ressonância Magnética (RM) possibilitam resultados superiores, porém, o custo, tempo e anestesia geral esclarecem o baixo uso em pacientes caninos para avaliação da DCF (BUTLER; GAMBINO, 2017).

Além disso, médicos veterinários usam sistemas de pontuação baseados em vários sinais, incluindo vocalização do paciente, nível de atividade, grau de claudicação e reação à manipulação. Com isso, criaram-se escalas multidimensionais para animais a partir palavras que os tutores usam para descrever sua experiência de dor de seus animais. Essas escalas fornecem avaliações quantitativas da dor clínica que podem fornecer escores considerando as qualidades sensoriais e afetivas da dor, claudicação e movimento articular (SHAH et al., 2018).

O tratamento da DCF pode ser conservador, cirúrgico ou com células-tronco. A eleição do mais adequado depende da idade do animal, do grau de displasia, e dos achados clínicos e radiográficos. O objetivo do tratamento é aliviar o desconforto do animal, melhorar a funcionalidade articular e a qualidade de vida do paciente (OLMESTEAD, 2003).

O tratamento conservador consiste em controle nutricional e de peso, restrição de exercício, medicamentos analgésicos e anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), manutenção do controle e conforto da dor e, retardar as alterações degenerativas secundárias e melhorar a amplitude de movimento articular. Escolhida para animais jovens com frouxidão e dor articular, mas sem evidência radiográfica para confirmação de diagnóstico, além de ser adaptada individualmente para cada animal (HARPER, 2017; DYCUS et al., 2017).

O tratamento cirúrgico com melhores resultados para displasia de quadril clinicamente debilitante incluem prótese de quadril (PT), denervação acetabular ou a exérese da cabeça e colo femorais (SCHACHNER; LOPEZ, 2015; DYCUS et al., 2017). Entretanto, o prognóstico depende da idade do paciente, do grau de desconforto, dos achados radiográficos e físicos e das expectativas e finanças do tutor.

O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão sobre o uso da terapia com células tronco como terapêutica adjuvante no tratamento de cães com displasia coxofemoral.

## CÉLULAS-TRONCO

A terapia celular tem sido vantajosa e de suma importância na medicina veterinária

regenerativa com alto potencial terapêutico, pois é capaz de auto renovação e diferenciação destas células (BENEDETTI, 2015). O tratamento com células-tronco pode ser indicado, na medicina veterinária, quando pacientes ortopédicos não respondem de maneira satisfatória ao tratamento preconizado, seja conservador ou cirúrgico. Têm seu uso indicado no tratamento de afecções ortopédicas, incluindo lesões ligamentares, ósseas, tendinosas e articulares (KULUS et al., 2018; DIAS et al., 2021).

Apesar de o uso de células-tronco na medicina regenerativa ser comum, ainda são poucos os ensaios clínicos em animais que possam estimar com precisão a eficácia terapêutica da terapia celular. Todavia, as células-tronco são uma fonte de extraordinário potencial de multiplicação e diferenciação que, se utilizado adequadamente, podem ser consideradas um modo eficaz de terapia de inúmeras doenças que atualmente são consideradas intratáveis (KULUS et al., 2018).

As células-tronco foram identificadas pela primeira vez na medula óssea de camundongos, e posteriormente foram isolados de outros tecidos, incluindo tecido adiposo, cordão umbilical, polpa dentária, gordura infrapatelar e membrana sinovial (SAZAKI et al., 2019).

Estas células se dividem em duas classes, pluripotentes e multipotentes. As pluripotentes ou embrionárias são procedentes da massa celular interna do embrião em fase de blastocisto e têm potencial de se distinguir em todos os tipos de células que constituem os tecidos e órgão, já as multipotentes são consideradas adultas, atuando na manutenção e reparo de tecidos e possuem o maior potencial terapêutico (WHITWORTH; BANKS, 2014).

Além disso, são classificadas pelo seu potencial desenvolvimento, como totipotenciais, pluripotenciais, multipotenciais, oligopotenciais e unipotenciais. As células-tronco totipotenciais originam todos os tipos de células embrionárias e extraembrionárias; as pluripotenciais podem originar todos os tipos de células embrionárias; as multipotenciais geram um grande número de linhagens celulares, as oligopotenciais são capazes de gerar um número mais limitado de 27 linhagens celulares do que as multipotenciais; e as unipotenciais tem a capacidade de originar apenas uma linhagem específica de células (WHITWORTH; BANKS, 2014).

Dentre as classificações citadas acima, as de maior potencial terapêutico são as células-tronco multipotentes mesenquimais, denominadas células estromais mesenquimatosas multipotentes de acordo com a Sociedade Internacional de Terapia Celular (SITC) (HORWITZ et al., 2005), adquiridas através do tecido adiposo e fração vascular estromal.

As células estromais mesenquimatosas multipotentes possuem facilidade de obtenção em tecidos adultos, com excelente capacidade de proliferação e capacidade de se diferenciar em vários tipos celulares, como osso, cartilagem, músculo e tecido adiposo. As Células-tronco mesenquimais (CTM) são isoladas principalmente da medula óssea

(MO-CTM) e tecido adiposo (AD-CTM) por manipulação mínima (VOLK; THEORET, 2013). Esse procedimento geralmente requer intervenção cirúrgica, com uso de anestesia geral e cuidados assépticos adequados (DIAS et al., 2021).

As propriedades terapêuticas das CTM resultam de suas habilidades em influenciar o sistema imunológico, exibem funções antiapoptóticas, antiinflamatórias, quimiotáticas ou pró-angiogências, bem como estimulam a regeneração tecidual (KUIUS et al., 2018; DIAS et al., 2021). Possuem ainda a capacidade de se dividirem e se renovar, podendo se diferenciar em outros tipos celulares (KULUS et al., 2018).

Estas células podem se diferenciar no tipo de célula alvo, o que permite o reparo da região lesada. Possuem ação imunomoduladora, por efeito parácrino, secretando várias moléculas para células próximas (citocinas, fatores de crescimento) e por contato celular direto, promovendo vascularização, proliferação celular em tecidos danificados e redução da inflamação (DIAS et al., 2019).

As vantagens do uso das células-tronco multipotente mesenquimais de origem adiposa, além de ter potencial de proliferação maior quando comparado a outros tipos de células-tronco, inclui facilidade de obtenção, disponibilidade em quantidades substanciais e são colhidas sem risco de morbidade no local do doador; além de crescerem de forma estável in vitro (Kang et al., 2012). Ademais, contribuem para a angiogênese local por estimular a liberação de fatores de crescimento, tais como o fator de crescimento placentário (MCP-1), fator básico de crescimento de fibroblastos (bFGF) e IL-6. Além de estimular a mitose tecidual, migração de leucócitos para a área e inibição da fibrose (MARKOSKI, 2016).

Ainda dentre as vantagens da terapia com células tronco é a possibilidade de se utilizar de células do próprio indivíduo sob tratamento sem que haja risco de rejeição. Vários são os tecidos em que se pode encontrar células tronco mesenquimais adultas, no entanto, os principais locais de coleta é a medula óssea e o tecido adiposo, por possuírem maior quantidade e pela facilidade de obtenção das CTM (ALVES et al, 2017).

O protocolo de coleta e cultivo dessas células é bastante amplo, sendo descrito de diferentes formas em variados trabalhos publicados, não existindo uma padronização do procedimento. No entanto, preconiza-se que para a coleta o animal esteja sob anestesia geral e posicionado de acordo com o local da coleta de material. A obtenção de CTM pela medula óssea pode ser feita por punção de medula na epífise dos ossos longos e nas regiões do íleo, como crista ilíaca ou borda acetabular. Em cães de pequeno porte, há uma maior facilidade em se coletar amostras da medula na região trans ilíaca e na parte proximal do fêmur (BRUNO et al, 2013). Em cães obesos ou musculosos, sugere-se que a coleta seja realizada na porção crânio-lateral da tuberosidade maior do úmero. (SLATTER, 1998; ZAMPROGNO, 2007 apud BRUNO et al, 2013).

ALVES et al. (2017) em seu trabalho a respeito do isolamento e cultivo de células tronco mesenquimais de cães, realizou a coleta de medula óssea por punção aspirativa do platô tibial e as amostras de tecido adiposo foram retiradas cirurgicamente do subcutâneo

da região glútea, imediatamente acima do trocanter maior.

Após a coleta, as células passam por um processo de isolamento e cultivo, objetivando sua multiplicação e quando se encontra nas condições adequadas, são injetadas diretamente no órgão ou local lesado. Para a aplicação das CTM em um animal portador de displasia coxofemoral, FEITOSA et al. (2022) realizou a indução anestésica do animal e realizou a antisepsia tópica do mesmo. Com as células preparadas, o animal foi submetido a artrocentese em cada uma das articulações coxofemorais, com aspiração de 2 ml do líquido sinovial com posterior injeção dessa mesma quantidade de células na região intra-articular.

Em situações clínicas, o uso de injeção intra-articular de CMT resulta em grandes efeitos terapêuticos, incluindo melhora da dor e da claudicação em cães com osteoartrites (SAZAKI et al., 2019).

Comparando a regeneração cartilaginosa da articulação coxofemoral de coelhos, com e sem o transplante de células-tronco mesenquimais autólogas derivadas do tecido adiposo, após a indução de osteoartrite, Minto et al. (2020) realizaram avaliações histopatológicas aos 30, 60 e 90 dias após o procedimento. Os resultados apontam que esse tratamento melhora a qualidade do tecido de reparo, demonstrando o benefício desta terapia celular em osteoartrite (MINTO et al., 2020).

Com a melhoria dos sinais clínicos dos animais, associado com os efeitos anti-inflamatório, imunomodulador, imunossupressor, angiogênico, quimiotático e antiapoptótico das células-tronco mesenquimais. Desse modo, embasado nos mecanismos de atuação, esse tratamento oferece terapia inovadora para afecções articulares como a displasia coxofemoral (Markoski, 2016).

Da mesma forma, condições como facilidade de coleta maior número de CTM e maior taxa de proliferação tornaram as AD-CTM potencialmente atraentes para tratamentos articulares (Whitworth e Banks, 2014). Na medicina veterinária, as células-tronco isoladas do tecido adiposo (ASCs) apresentam um grande potencial terapêutico e são fáceis de coletar, evidenciam abundância e habilidades regenerativas (KULUS et al., 2018).

O tratamento para displasia coxofemoral utilizando células tronco mesenquimais (CTM), apresenta resultado clínico, porém há desvantagens como a morbidade no local da coleta, procedimento cirúrgico adicional, perda de sangue, limitação de tecido ósseo, diminui potencial osteogênico do osso enxertado, risco de infecções e respostas imunes conseguinte à implantação (Kang et al. 2012).

Black et al. (2007) descreveram a utilização de CTM no tratamento da osteoartrite crônica em cães com bons resultados. Eles descreveram que animais submetidos ao tratamento apresentaram menor claudicação e dor, com melhor amplitude de movimento em comparação aos cães controle.

De acordo com Dias et al. (2021), o uso de CTM tem demonstrado excelente potencial para terapia ortopédica em cães, principalmente para doenças articulares, com

resultados promissores. Essa terapia não apresenta efeitos adversos evidentes, mesmo com sua administração alogênica, tornando-se uma opção terapêutica segura e promissora.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A displasia coxofemoral é caracterizada pelo desenvolvimento falho da articulação coxofemoral. Apesar de possuir transmissão hereditária e recessiva, fatores nutricionais, biomecânicos e ambientais podem piorar a condição da displasia. Pode acometer gatos e cães de pequeno porte, no entanto, é mais relatada em raças de médio e grande portes. A DCF causa vários prejuízos ao animal acometido levando a diminuição da atividade física, dor, claudicação dos membros pélvicos, alterações degenerativas da articulação, claudicação bilateral dos membros pélvicos após exercícios e atrofia da musculatura pélvica. O tratamento da DCF tem como objetivo aliviar o desconforto do animal, melhorar a funcionalidade articular e qualidade de vida do paciente e pode ser conservador, cirúrgico ou com células-tronco. O tratamento com células tronco é feito com a injeção intra-articular de células tronco mesenquimais e resulta em grandes efeitos terapêuticos, como melhora da dor e claudicação em pacientes com osteoartrites. Esse tratamento deve ser mais explorado por ser uma terapia inovadora para as afecções articulares apresentando uma vez que as CTM apresentam grande potencial terapêutico e habilidades regenerativas.

## REFERÊNCIAS

- ALVES, E. G. L; SERAKIDES, R; ROSADO, I. R; BOELONI, J. N; OCARINO, N. M; & REZENDE, C. M. D. F. (2017). **Isolamento e cultivo de Células Tronco Mesenquimais extraídas do tecido adiposo e da medula óssea de cães**. *Ciência Animal Brasileira*, 18.
- BEDENDO, Gustavo Henrique Mendes. Relatório de estágio curricular supervisionado em Medicina Veterinária.
- BENEDETTI, Daniel Tonin. **Avaliação do potencial das células de saco vitelino canino comparadas com as de polpa dentária canina para uso terapêutico em cães com displasia coxofemoral**. 2015. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.
- BERTASSOLI, B. M; de OLIVEIRA, F. D; de OLIVEIRA, D. M; & ROSSI, C. N. (2013). **Células-tronco mesênquimais de cães e gatos—uma revisão bibliográfica**. *REDVET. Revista Electrónica de Veterinaria*, 14(9), 1-17.
- BUTLER, J. Ryan; GAMBINO, Jennifer. Canine hip dysplasia: diagnostic imaging. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 47, n. 4, p. 777-793, 2017.
- Dias, I.E., Pinto, P.O., Barros, L.C., Viegas, C.A., Dias, I.R. and Carvalho, P.P. 2019. Mesenchymal stem cells therapy in companion animals: useful for immune-mediated diseases? *BMC Vet. Res.* 15, 1–14.



DIAS, I.E.; CARDOSO, D.F.; SOARES, C.S.; BARROS, L.C.; VIEGAS, C.A.; CARVALHO, P.P.; DIAS, I.R. Clinical application of mesenchymal stem cells therapy in musculoskeletal injuries in dogs—a review of the scientific literature. **Open veterinary journal**, v.11, n.2, p.188-202, 2021.

DYCUS, David L.; LEVINE, David; MARCELLIN-LITTLE, Denis J. Physical rehabilitation for the management of canine hip dysplasia. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 47, n. 4, p. 823-850, 2017.

FEITOSA, M. C; GUERRERA, M. U; de OLIVEIRA SIQUEIRA, J; FEITOSA, R. O; SOARES, A. F; & TEIXEIRA, M. W. (2022). **Células-tronco mesenquimais para tratamento de displasia coxofemoral em cão**. *Acta Scientiae Veterinariae*, 50(1), 769.

Harman, Robert; Carlson, Kim; Gaynor, Jamie; Gustafson, Scott; Dhupa, Sarit; Clement, Keith; Hoelzler, Michael; McCarthy, Tim; Schwartz, Pamela; Adams, Cheryl (2016). *A Prospective, Randomized, Masked, and Placebo-Controlled Efficacy Study of Intraarticular Allogeneic Adipose Stem Cells for the Treatment of Osteoarthritis in Dogs*. *Frontiers in Veterinary Science*, 3(), -. doi:10.3389/fvets.2016.00081

HARPER, Tisha AM. Femoral head and neck excision. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 47, n. 4, p. 885-897, 2017.

HORWITZ, E. M. et al. Clarification of the nomenclature for MSC: The International Society for Cellular Therapy position statement. **Cytotherapy**, v. 7, n. 5, p. 393-395, 2005.

KANG, Byung-Jae et al. Comparing the osteogenic potential of canine mesenchymal stem cells derived from adipose tissues, bone marrow, umbilical cord blood, and Wharton's jelly for treating bone defects. **Journal of veterinary science**, v. 13, n. 3, p. 299-310, 2012.

KULUS, Magdalena et al. The use of mesenchymal stem cells in veterinary medicine. **Medical Journal of Cell Biology**, v. 6, n. 3, p. 101-107, 2018.

LUST, G.; RENDANO, V. T.; SUMMERS, B. A. Canine hip dysplasia: concepts and diagnosis. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 187, n. 6, p. 638-640, 1985.

MACÁRIO, Fernanda Cunha Boer; SILVESTRE, Karen Pierin; SAKATA, Stella Helena. Displasia coxofemoral em cão de raça lhasa apso. **Brazilian Journal of Animal and Environmental Research**, v. 4, n. 1, p. 77-80, 2021.

MARKOSKI, Melissa Medeiros. Advances in the use of stem cells in veterinary medicine: from basic research to clinical practice. **Scientifica**, v. 2016, 2016.

MARTINS, João et al. Effect of the dog positioning on x-ray table on hip dysplasia parameter evaluation. **Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology**, v. 32, n. 05, p. 376-382, 2019.

MEESON, R.L., Todhunter, R.J., Blunn, G., Nuki, G., Pitsillides, A.A., 2019. Spontaneous dog osteoarthritis — a one medicine vision. *Nat. Rev. Rheumatol.* 15, 273–287. <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0202-1>.

MESTER, Alexandru et al. The impact of proton pump inhibitors on bone regeneration and implant osseointegration. **Drug metabolism reviews**, v. 51, n. 3, p. 330-339, 2019.

- MINTO, B. W. et al. Avaliação radiográfica e tomográfica de cães submetidos à artroplastia coxofemoral total híbrida. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 68, p. 1440-1448, 2016.
- MINTO, B.W.; COELHO, L.P.; NOBILE, M.; MALARD, P.F.; CASTRO, M.B.; LIMA, E.M.M.; DIAS, L.G.G.G. Células tronco mesenquimais autólogas no tratamento da osteoartrite induzida por colagenase na articulação coxofemoral de coelhos (*Oryctolagus cuniculus*). **Ars veterinária**, v.36, n.3, p.201-210, 2020.
- OLMSTEAD, M.L. Articulação coxofemoral. In: BIRCHARD, J.S; SHERDING, R.G. Manual Saunders: Clínica de Pequenos animais. 2 ed. São Paulo: Editora Roca, p. 1138-1139, 2003.
- SYRCLE, Jason. Hip dysplasia: clinical signs and physical examination findings. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 47, n. 4, p. 769-775, 2017.
- PANTOJA, LUCIANA FERREIRA. TERAPIA CELULAR EM CÃES COM DISPLASIA COXOFEMORAL. 2018.
- Pascual-Garrido, Cecilia; Guilak, Farshid; Rai, Muhammad Farooq; Harris, Michael D.; Lopez, Mandi J.; Todhunter, Rory J.; Clohisy, John C. (2017). *The dog IS a model for the study of human hip dysplasia. Journal of Orthopaedic Research*, (), -. doi:10.1002/jor.23828
- ROCHA, Fábio Perón Coelho da et al. Displasia coxofemoral em cães. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, v. 4, n. 11, p. 1-7, 2008.
- RODRIGUES, Maiara Gonçalves et al. Descelularização em medicina veterinária ortopédica: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Animal and Environmental Research**, v. 4, n. 1, p. 1472-1482, 2021.
- Shah, K., Drury, T., Roic, I., Hansen, P., Malin, M., Boyd, R., Sumer, H., Ferguson, R., 2018. Outcome of allogeneic adult stem cell therapy in dogs suffering from osteoarthritis and other joint defects. *Stem Cells Int.* 2018, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2018/7309201>.
- SIQUEIRA, JACKSON DE OLIVEIRA. **USO DE CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS ALÓGENAS DERIVADAS DE TECIDO ADIPOSEO (AD-CTM) NO TRATAMENTO DA DISPLASIA COXOFEMORAL EM CÃES (CANIS LUPUS FAMILIARIS)**. 2018.
- SANTOS, Clarissa Rocha dos. **Uso de células tronco mesenquimais, derivadas de tecido adiposo, na reparação da osteotomia após avanço da tuberosidade tibial em cães**. 2017.
- TUDURY, Eduardo Alberto; NOGUEIRA, Suzana Ramos. A sinfisiodesse pública juvenil como alternativa no tratamento da displasia coxofemoral canina. **MEDVEP. Rev. cient. Med. Vet.**, p. 289-294, 2003.
- VOLK, Susan W.; THEORET, Christine. Translating stem cell therapies: the role of companion animals in regenerative medicine. **Wound Repair and Regeneration**, v. 21, n. 3, p. 382-394, 2013.
- WHITWORTH, Deanne J.; BANKS, Tania A. Stem cell therapies for treating osteoarthritis: prescient or premature?. **The Veterinary Journal**, v. 202, n. 3, p. 416-424, 2014.