

<https://doi.org/10.31533/pubvet.v19n05e1766>

Uso da terapia com células-tronco para doença inflamatória intestinal em cães

Viviane Ferreira^{1*}, Geovana Cristina Leandro¹, Amanda dos Santos Oliveira¹, Letícia Signori de Castro²

¹Discente do Centro Universitário das Américas, São Paulo, Brasil.

²Professora do Centro Universitário das Américas, Departamento de Medicina Veterinária, São Paulo, Brasil

*Autor para correspondência, e-mail: viviane.cferreira@outlook.com

Resumo. A Doença Inflamatória Intestinal (DII) em cães é uma condição complexa relacionada à disbiose intestinal e a uma resposta imunológica inadequada. Sua etiologia envolve fatores genéticos, infecciosos e ambientais. O tratamento convencional que inclui medicamentos imunossupressores e dietas especiais, pode ser ineficaz em alguns casos, o que torna a terapia com células-tronco mesenquimais uma abordagem promissora. Essas células promovem imunomodulação, regeneração tecidual e alterações no microbioma intestinal, oferecendo uma alternativa eficaz, especialmente em casos refratários.

Palavras-chave: Disbiose, enteroterapia, imunomodulação, inflamação

Use of stem cell therapy for inflammatory bowel disease in dogs

Abstract. Inflammatory bowel disease (IBD) in dogs is a complex disorder related to bowel dysbiosis, as well as to an inadequate immune response. Its etymology involves genetic, infectious and environmental causes. Standard treatment including immunosuppressive drugs and a controlled diet may be ineffective in some cases, which makes the mesenchymal stem cell therapy a promising approach. Stem cells promote immunomodulation, tissue regeneration and changes in the intestinal microbiome, offering an effective alternative, especially in refractory cases.

Key words: Dysbiosis, enteral treatment, immunomodulation, inflammation

Introdução

O sistema digestório dos animais é colonizado por milhões de bactérias benéficas que desempenham papel essencial na manutenção do equilíbrio fisiológico, conhecido como eubiose ([Tavernari & Mendes, 2009](#)). Essas bactérias contribuem para a digestão, absorção de nutrientes e proteção contra patógenos. No entanto, algumas bactérias possuem potencial patogênico ativado em situações de desequilíbrio quando ocorre um desequilíbrio na microbiota intestinal ([Pickard et al., 2017](#); [Rooks & Garrett, 2016](#)). Esse estado de desequilíbrio no qual as bactérias benéficas são suprimidas e os microrganismos potencialmente nocivos proliferam, é denominado disbiose ([Sousa et al., 2022](#)).

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) é uma enteropatia caracterizada por disfunções gastrointestinais crônicas e intermitentes com presença de infiltrado de células inflamatórias que é identificado em exames histológicos ([Cascon et al., 2017](#); [Gouvêa et al., 2020](#); [Marques et al., 2021](#)).

As raças de cães mais predispostas a desenvolverem a DII são Yorkshire, Bulldog Francês, Pastor Alemão, Shar-Pei e Rottweilers, para as quais não se relata predisposição sexual, podendo acometer animais de todas as faixas etárias ([Gouvêa et al., 2020](#); [Marques et al., 2021](#); [Sousa-Filho et al., 2020](#); [Tho et al., 2019](#)).

Ainda que sua etiologia não seja totalmente compreendida, a DII é uma condição que envolve agentes infecciosos, mecanismos imunológicos e fatores genéticos ([Dandrieux, 2016](#); [Ettinger et al., 2017](#); [Farray et al., 2020](#); [Suchodolski et al., 2012](#)).

Em muitos casos, a DII é desencadeada por uma resposta exagerada ou inadequada do sistema imunológico a bactérias e antígenos alimentares, aos quais o organismo do animal não está adequadamente adaptado. Essas respostas estão associadas a alterações na permeabilidade da mucosa intestinal e diferenças significativas na microbiota. Cães com Doença Inflamatória Intestinal apresentam um perfil bacteriano distinto dos animais saudáveis. Esses fatores combinados provocam mudanças no epitélio e na microbiota intestinal, contribuindo para a manifestação da doença ([Cerquetella et al., 2010](#); [Ettinger et al., 2017](#); [Jergens, 2004](#); [Johnson et al., 2004](#); [Nelson & Couto, 2015](#); [Slovak et al., 2015](#); [Tams, 2003](#); [Washabau & Day, 2012](#)).

A DII é determinada por meio de um diagnóstico de exclusão, ou seja, é identificada após descartar outras possíveis causas ([Dandrieux, 2016](#); [Rudorf et al., 2005](#)). O processo começa com a identificação de sintomas gastrointestinais crônicos e, após a exclusão de outras condições que podem apresentar sintomas semelhantes, a confirmação final é feita por meio de análise histopatológica que revela a inflamação sem causa evidente ([Ettinger et al., 2017](#); [Johnson et al., 2004](#); [Marques et al., 2021](#)). Os diagnósticos diferenciais de exclusão em cães incluem verminoses, insuficiência pancreática exócrina, hipoadrenocorticism, infecções bacterianas e fúngicas, além de hipertireoidismo, condições que apresentam semelhanças no processo inflamatório da mucosa intestinal ([Amaral, 2020](#); [Jergens, 1999, 2004](#)).

Os tratamentos mais comuns para a DII em clínicas de pequenos animais incluem corticosteroides, mudanças na dieta e antibióticos, que, quando usados por longos períodos, podem causar efeitos colaterais significativos para a saúde do animal ([Marques et al., 2021](#); [Sousa et al., 2022](#); [Sousa-Filho et al., 2020](#)). A terapia com células-tronco mesenquimais surgiu como uma abordagem promissora para o tratamento da Doença Inflamatória Intestinal ([Sousa-Filho et al., 2020](#)).

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão de literatura sobre a doença inflamatória intestinal em cães, com ênfase no uso da terapia com células-tronco como alternativa terapêutica em pacientes que não respondem satisfatoriamente aos tratamentos convencionais. A pesquisa visa explorar a eficácia e os mecanismos de ação das células-tronco no manejo dessa condição, contribuindo para o avanço das opções terapêuticas disponíveis.

Etiologia e fisiopatologia da doença inflamatória intestinal

A Doença Inflamatória Intestinal é caracterizada por inflamação crônica e recorrente da mucosa intestinal, com fisiopatologia complexa e pode ser influenciada por fatores ambientais, genéticos e imunológicos ([Hoffman & Dow, 2016](#); [Ocansey et al., 2019](#); [Pérez-Merino et al., 2015](#)).

A microbiota intestinal desempenha funções fisiológicas essenciais, como digestão, nutrição, secreção de sucos gástricos e hormônios, proteção contra patógenos, metabolismo e imunidade ([Amaral, 2020](#); [Sousa-Filho et al., 2020](#)). A disbiose, um desequilíbrio na composição da microbiota, é um fator-chave para o surgimento de diversas patologias intestinais, incluindo a Doença Inflamatória Intestinal ([Moraes et al., 2017](#); [Ocansey et al., 2019](#)).

Os principais sinais clínicos da DII incluem úlceras na mucosa intestinal, diarreia, hematoquezia, melena e dor abdominal ([Cascon et al., 2017](#); [Marques et al., 2021](#); [Shimizu et al., 2019](#)). Muitos estudos sugerem que a cicatrização da mucosa intestinal é a chave para um tratamento de sucesso na DII, melhorando sinais clínicos, diminuindo a incidência de cirurgia e internação, e como consequência reduzindo ou até mesmo eliminando os sintomas causados pela doença ([Cascon et al., 2017](#); [Marques et al., 2021](#); [Shimizu et al., 2019](#)).

O epitélio intestinal é composto por monocamada de células intestinais que são mantidas por células-tronco intestinais. Essas células-tronco intestinais se diferenciam a cada três a quatro dias em enterócitos, células caliciformes, células enteroendócrinas, células de Paneth e células Tufts, sendo responsáveis por atividades específicas ([Cascon et al., 2017](#); [Marques et al., 2021](#); [Shimizu et al., 2019](#)).

No exame de imuno-histoquímica é observado IL-12, IL-18 e macrófagos que produzem fator de necrose tumoral TNF- α que estimulam resposta imune Th1 aumentando a produção de IL-2 e IFN- γ .

Além das respostas Th1, as células Th17 uma derivação de células T inflamatórias, geram respostas a citocinas pró-inflamatórias, sendo induzidas por IL-6 e fator de crescimento transformador β (TGF- β) e produzem IL-17A, IL-21 e IL-22. Essas respostas das células T levam à inflamação intestinal, com consequente liberação excessiva de citocinas. Além dessas alterações, observa-se a diminuição da integridade da barreira epitelial e o aumento de sua permeabilidade. (Cascon et al., 2017; Marques et al., 2021; Shimizu et al., 2019).

Para a regeneração da mucosa intestinal, é crucial a organização adequada das células-tronco intestinais e das células epiteliais intestinais. Esse processo de regeneração se divide em três fases: a restituição, onde as células epiteliais intestinais migram para as áreas danificadas e ulceradas; a proliferação, que fornece novas células epiteliais para cobrir o leito da ferida; e a reconstituição, que restaura o tecido intestinal (Cascon et al., 2017; Marques et al., 2021; Shimizu et al., 2019).

Existe uma teoria que a DII é desencadeada por múltiplos fatores, sendo a resposta imunológica um dos principais elementos desencadeadores. Isso sugere que o sistema imunológico exerce um papel no desenvolvimento da doença, interagindo com fatores genéticos, ambientais e outros componentes predisponentes (Amaral, 2020; Jergens, 1999, 2004). Essa teoria é baseada em alterações nos receptores de padrão (PRRs) nos enterócitos, como os receptores Toll (TLR) e NOD (NLR), causadas por polimorfismos genéticos. Essas mudanças geram moléculas defeituosas que prejudicam o reconhecimento de componentes bacterianos no trato gastrointestinal (TGI), provocando uma resposta inflamatória descontrolada e resultando em disbiose (Amaral, 2020; Cerquetella et al., 2010).

O objetivo dos tratamentos para DII é obter cicatrização da mucosa intestinal; porém, muitos pacientes são refratários e não respondem bem as medicações e terapias convencionais, sendo crucial abordagens terapêuticas como terapia com células-tronco mesenquimais (Hoffman & Dow, 2016; Ocansey et al., 2019; Pérez-Merino et al., 2015; Shimizu et al., 2019).

A ação das células-tronco mesenquimais ocorre através da liberação de fatores parácrinos que são responsáveis por diminuir a inflamação, promovendo imuno modulação, reparo tecidual, alteração do microbioma intestinal e erradicação das bactérias patogênicas (Malard et al., 2020; Malard & Brunel, 2021; Santos et al., 2015; Santos, 2018).

Manifestações clínicas

Para considerar Doença Inflamatória Intestinal, as manifestações clínicas devem ser crônicas, sendo as mais comuns: diarreia, perda de peso, dor a palpação, podendo ocorrer episódios de êmese, muco nas fezes, hematoquezia, flatulência, timpanismo e cólicas (Marques et al., 2021; Nelson & Couto, 2015).

Diagnóstico

O diagnóstico da Doença Inflamatória Intestinal é realizado com base na avaliação das manifestações clínicas e em exames complementares, além da exclusão de outras doenças, como giardíase crônica, linfomas, infecções bacterianas, e insuficiência pancreática. Para a confirmação definitiva, é essencial a realização de ultrassonografia abdominal e exame histopatológico do segmento intestinal acometido (Marques et al., 2021; Sousa-Filho et al., 2020).

Tratamentos

O tratamento da Doença Inflamatória Intestinal envolve ajustes no manejo alimentar e o uso de fármacos, incluindo antibióticos, corticoides como prednisolona e imunossupressores como azatioprina ou ciclosporina. (Tho et al., 2019). Em casos de anorexia, pode ser necessário o uso de tubo de alimentação para garantir a nutrição adequada. Além disso, animais que apresentam desidratação secundária a vômito e diarreia podem requerer de fluidoterapia e tratamento antiemético para estabilização clínica (Gouvêa et al., 2020; Marques et al., 2021).

Estudos indicam que a cicatrização da mucosa deve ser o principal objetivo no tratamento da DII, pois está associada a melhora dos sintomas clínicos, menor risco de recidivas, redução de hospitalizações e menor necessidade de intervenções cirúrgicas. No entanto, mesmo com o uso de terapias convencionais, muitos pacientes apresentam resistência a múltiplos medicamentos não respondendo ao

tratamento, comprometendo a regeneração da mucosa e em alguns casos, tornando a intervenção cirúrgica inevitável. Diante disso, torna-se essencial desenvolver abordagens terapêuticas mais eficazes, capazes de promover a cicatrização da mucosa e reduzir a necessidade de procedimentos invasivos em casos de DII refratária ([Hoffman & Dow, 2016](#); [Nones & Rehe, 2008](#); [Ocansey et al., 2019](#); [Shimizu et al., 2019](#)). Além disso, os imunomoduladores frequentemente induzem diversos efeitos colaterais. A deficiência de cobalamina (Vitamina B12) está associada a má absorção intestinal e é considerada um marcador de prognóstico desfavorável, o que torna a suplementação de cobalamina fundamental ([Cristóbal et al., 2021](#)).

Células-tronco

A terapia com células-tronco é uma inovação na medicina veterinária e tem sido intensamente estudada apresentando excelentes resultados no tratamento de diversas doenças em cães e gatos como sequelas neurológicas da cinomose, paraplegia decorrente de discopatias, doença renal crônica, injúria renal aguda, osteoartrose, dermatite atópica, doença inflamatória intestinal, úlcera de córnea, ceratoconjuntivite seca, hipoplasia medular e consolidação óssea ([Cristóbal et al., 2021](#); [Hoffman & Dow, 2016](#); [Nones & Rehe, 2008](#); [Ocansey et al., 2019](#); [Pérez-Merino et al., 2015](#); [Shimizu et al., 2019](#); [Teshima, 2024](#)). Em cavalos, a terapia tem mostrado eficácia em casos de endometrite, osteoartrose, úlcera de córnea, paralisia dos nervos faciais e lesões tendíneas ([Malard et al., 2020](#); [Malard & Brunel, 2021](#); [Pereira et al., 2023](#)).

O conceito de células-tronco refere-se a células indiferenciadas sem uma função específica definida, que são essenciais para o desenvolvimento de tecidos durante a angiogênese, a homeostase e a regeneração tecidual, sejam por desgaste natural ou por injúrias ([Aragão & Bezerra, 2012](#); [Monteiro et al., 2010](#); [Souza et al., 2003](#)). No embrião, encontram-se as células-tronco embrionárias, que possuem a capacidade de se diferenciar em qualquer tipo de tecido ([Nones & Rehe, 2008](#)). No entanto, devido a questões éticas e risco de essas células se transformarem em qualquer tipo de tecido, o que pode levar a formação de tumores, elas não são utilizadas na medicina veterinária ([Nones & Rehe, 2008](#); [Santos, 2018](#); [Shimizu et al., 2019](#)).

Já as células-tronco mesenquimais derivadas de tecido adiposo, medula óssea, cordão umbilical e placenta são amplamente empregadas em pesquisas e na terapia clínica e cirúrgica veterinária, sendo o tecido adiposo a principal escolha por facilidade de acesso e obtenção de amostras ([Cassaniga et al., 2024](#); [Malard et al., 2020](#); [Malard & Brunel, 2021](#); [Mendes et al., 2021](#); [Monteiro et al., 2010](#)). Essas células promovem a substituição de forma direta do tecido lesionado como ossos, cartilagens, tendões e ligamentos, além de apresentar atividade parácrina em decorrência da liberação de citocinas e fatores de crescimento induzindo a reparação tecidual de forma indireta promovendo imuno modulação da inflamação afetando células dendríticas, células B, células T e macrófagos ([Tsuchiya et al., 2017](#); [Zheng et al., 2013](#)). Além do mecanismo de imunomodulação, as células-tronco mesenquimais tem a capacidade de se direcionar para o tecido danificado, correlacionando fatores químicos, citocinas e fatores de crescimento ([Voga et al., 2020](#)).

As células tronco possuem efeito imunossupressor na lesão ao polarizar macrófagos anti-inflamatórios M2 e reduzem células dendríticas, neutrófilos através da prostaglandina E2 (PGE2) e IL-10, além de reduzir atividade dos linfócitos T e B modulando sua proliferação e diferenciação ([Nones & Rehe, 2008](#); [Shimizu et al., 2019](#); [Tsuchiya et al., 2017](#)). A aplicação de células-tronco mesenquimais no tratamento de doenças intestinais tem mostrado eficácia e segurança em diversos estudos tanto em humanos quanto em animais ([Cassaniga et al., 2024](#); [Cristóbal et al., 2021](#); [Mendes et al., 2021](#); [Monteiro et al., 2010](#)). Para a utilização da terapia com células-tronco, o produto deve ter registro no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento ([MAPA, 2016](#)) além de serem regulamentadas pelo Conselho Federal de Medicina Veterinária ([CFMV, 2017](#)), garantindo a qualidade das células e eficiência do tratamento.

Obtenção de células-tronco

As células-tronco mesenquimais são derivadas de tecidos adultos e obtidas através da medula óssea, cordão umbilical, placenta e tecido adiposo, sendo o tecido adiposo a principal escolha na rotina clínica e cirúrgica de cães e gatos. As células-tronco mesenquimais derivadas de tecido adiposo, têm o potencial

de disponibilizar maior quantidade de células, sendo o local de eleição para coleta a base da cauda, região abdominal ou qualquer região que passará por procedimento cirúrgico ([Malard et al., 2020](#); [Malard & Brunel, 2021](#); [Pereira et al., 2023](#)).

As células-tronco podem ser classificadas em autólogas que são coletadas e administradas no mesmo indivíduo, alogênicas que são coletadas de um doador e usadas em um receptor da mesma espécie e as xenogênicas que são transplantadas em espécies diferentes ([Voga et al., 2020](#)). Os cães doadores de células-tronco mesenquimais são submetidos a exames, como teste de cinomose, parvovirose e leishmaniose ([Malard et al., 2020](#); [Malard & Brunel, 2021](#); [Pereira et al., 2023](#)). O cultivo das células-tronco mesenquimatosas é relativamente simples, particularmente quando derivadas do tecido adiposo, devido à sua abundância e fácil manipulação. No entanto, estudos indicam que essas células podem desaparecer do tecido alvo em poucas semanas. As células-tronco mesenquimatosas têm baixa imunogenicidade, pois não possuem propriedades de apresentação de antígenos e não expressam o complexo principal de histocompatibilidade de classe II ou moléculas coestimuladoras, tornando-as uma terapia segura ([Tsuchiya et al., 2017](#); [Zheng et al., 2013](#)). Primeiramente, é realizada a coleta do tecido adiposo, em seguida isolamento das células-tronco, identificação e diferenciação das células, congelamento e aplicação da terapia no animal que necessita de tratamento ([Malard et al., 2020](#); [Malard & Brunel, 2021](#); [Pereira et al., 2023](#)). É importante salientar que todo o processo de preparação das células-tronco deve ser realizado em laboratórios que possuem registro no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento ([MAPA, 2016](#)).

Terapia com células-tronco em doenças inflamatória intestinal em cães

A microbiota intestinal desempenha funções fisiológicas essenciais, como nutrição, proteção contra patógenos, absorção de água, produção de metabólitos bioativos e influência sobre a secreção de hormônios e enzimas digestivas, além de influenciar o metabolismo e a imunidade, sendo todas essas funções fundamentais para o funcionamento adequado do intestino. No entanto, quando há alterações na função e composição da microbiota intestinal conhecida como disbiose, pode levar ao desenvolvimento de doenças, como a DII ([Ocansey et al., 2019](#)).

As células-tronco mesenquimais interagem com citocinas inflamatórias e com o sistema imunológico inato e adaptativo, exercendo ação imunomoduladora sobre macrófagos, células T, células NK, células dendríticas e células B, promovendo a atenuação da inflamação e contribuindo para a modulação do microbioma intestinal. ([Ocansey et al., 2019](#)). A terapia é realizada pelo acesso venoso (infusão sistêmica) ([Malard & Brunel, 2021](#)).

Um estudo foi realizado com trinta e dois cães diagnosticados com manifestações gastrointestinais crônicas, com duração mínima de três semanas e sem resposta satisfatória a terapia convencional ([Cristóbal et al., 2021](#)). O diagnóstico foi confirmado por meio de exames clínicos, laboratoriais e de imagem, como hemograma, exames bioquímicos, radiografias abdominais, ultrassonografia abdominal, análise de urina e fezes, além de endoscopia, colonoscopia e biópsia para exame histopatológico. O estudo foi dividido em dois grupos. O primeiro grupo de estudo incluía animais que não receberam nenhum tipo de medicação antes da aplicação da terapia com células-tronco mesenquimais. Já o segundo grupo, os animais foram tratados com prednisolona durante os dias que antecederam a aplicação das células-tronco e no momento da aplicação da terapia. Durante o período de preparação para o tratamento, os tutores foram orientados a alimentar seus cães com uma dieta hipoalergênica ou com proteínas diferentes daquelas usadas antes do tratamento. No momento do diagnóstico, todos os cães apresentavam sintomas típicos de doença inflamatória intestinal e não respondiam adequadamente aos tratamentos convencionais. O protocolo terapêutico consistiu em uma única aplicação intravenosa de células-tronco mesenquimais, com duração média de infusão de 30 minutos. Todos os cães foram monitorados antes e após o procedimento por uma hora. Desses cães, treze apresentaram antes da terapia, hipoalbuminemia, sendo cinco no primeiro grupo (sem medicação prévia) e oito no segundo grupo (tratados com prednisolona). Após a aplicação da terapia com células-tronco mesenquimais, a concentração de albumina apresentou uma melhora gradual em ambos os grupos. A hipoalbuminemia, normalmente associada a um prognóstico negativo, foi revertida com a terapia celular, alcançando valores dentro da faixa de referência. No entanto, os cães que eram dependentes de esteroides demoraram mais tempo para atingir esses valores normais, não alcançando valores máximos observados

nos cães que não necessitaram de corticoides. Posteriormente, a remissão clínica foi alcançada em 57% dos animais do primeiro grupo que não receberam nenhum tipo de medicação antes da aplicação da terapia com células-tronco mesenquimais, e 30% no segundo grupo dos animais que foram tratados com prednisolona durante os dias que antecederam a aplicação das células-tronco e no momento da aplicação da terapia. Seis meses após a administração da terapia, a remissão foi observada em 84% em ambos os grupos. Após um ano, 100% dos cães alcançaram remissão em ambos os grupos. Além disso, foi observada significativa redução na dosagem de esteroides, com a possibilidade de interrupção total do tratamento com corticosteroides.

Considerações finais

Embora os imunossuppressores permaneçam como pilares no tratamento da Doença Inflamatória Intestinal (DII) em cães, suas limitações em termos de segurança a longo prazo reforçam a necessidade de estratégias terapêuticas alternativas. Nesse contexto, a terapia com células-tronco mesenquimais (CTMs) emerge como uma opção viável, especialmente em casos refratários ou em pacientes com efeitos adversos aos imunossuppressores. A literatura científica revisada corrobora o potencial terapêutico das CTMs no manejo da DII, destacando seus efeitos imunomoduladores, anti-inflamatórios e regenerativos sobre a mucosa intestinal, os quais contribuem para a restauração da homeostase intestinal, melhora clínica significativa e redução da dependência de terapias farmacológicas convencionais, notoriamente associadas a efeitos adversos em tratamentos prolongados.

Apesar dos avanços promissores, a adoção plena dessa abordagem na clínica veterinária ainda enfrenta limitações, como a escassez de estudos clínicos randomizados e controlados que avaliem de forma padronizada sua segurança, eficácia e durabilidade dos efeitos terapêuticos. Além disso, o custo da terapia e a necessidade de infraestrutura laboratorial especializada constituem barreiras à sua implementação rotineira. A consolidação dessa abordagem requer a normatização de protocolos de isolamento, caracterização e administração celular, bem como regulamentação adequada por órgãos competentes. Ensaios clínicos multicêntricos, com amostras representativas e seguimento de longo prazo, são essenciais para ampliar a base de evidências e fomentar a incorporação segura dessa terapia na prática clínica veterinária, contribuindo para o avanço no manejo da DII e para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes acometidos.

Referências bibliográficas

- Amaral, A. R. (2020). *Microbiota e produtos de fermentação fecal de cães com doença inflamatória intestinal suplementados com β -glucanos*. Universidade Estadual de São Paulo.
- Aragão, M. A. C., & Bezerra, F. T. G. (2012). Brasil e as pesquisas com células-tronco: Visão geral. *Revista Da Biologia*, 9(1), 12–15. <https://doi.org/10.7594/revbio.09.01.03>.
- Cascon, C. M., Mello, M. F. V., Leite, J. S., & Ferreira, A. M. R. (2017). Avaliação clínica, endoscópica e histopatológica de cães com doença inflamatória intestinal. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 37, 1287–1291. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2017001100015>.
- Cassaniga, R., Cassaniga, R., Silva, M. A. R. X., Turco, E. G., & Harkin, T. A. (2024). Tratamento com células-tronco mesenquimais para aplasia medular felina. *PUBVET*, 18(10), e1672. <https://doi.org/10.31533/pubvet.v18n10e1672>.
- Cerquetella, M., Spaterna, A., Laus, F., Tesei, B., Rossi, G., Antonelli, E., Villanacci, V., & Bassotti, G. (2010). Inflammatory bowel disease in the dog: differences and similarities with humans. *World Journal of Gastroenterology*, 16(9), 1050. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i9.1050>.
- CFMV. (2017). *Código de ética do médico veterinário*. Diário Oficial da União.
- Cristóbal, J. I., Duque, F. J., Usón-Casaús, J. M., Ruiz, P., López Nieto, E., & Pérez-Merino, E. M. (2021). Effects of allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in dogs with inflammatory bowel disease treated with and without corticosteroids. *Animals*, 11(7), 2061. <https://doi.org/10.3390/ani11072061>.
- Dandrieux, J. R. S. (2016). Inflammatory bowel disease versus chronic enteropathy in dogs: are they one and the same? *Journal of Small Animal Practice*, 57(11), 589–599.

- Ettinger, S. J., Feldman, E. C., & Cote, E. (2017). *Textbook of Veterinary Internal Medicine-eBook*. Elsevier Health Sciences.
- Faray, D., Rodriguez, F., Ravelo-García, A., Suarez-Bonnet, A., Francisco-Arteaga, C., & Jaber, J. R. (2020). Investigation of correlations between clinical signs and pathological findings in cats and dogs with inflammatory bowel disease. *Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi*, 26(5), 587–583. <https://doi.org/10.9775/kvfd.2020.23764>.
- Gouvêa, F. N., Pennachi, C. S., Assaf, N. D., Arantes, E. A. L., Stefaniszen, A. G., Vieira, E. M., Genari, V., Guimarães-Okamoto, P. T. C., & Melchert, A. (2020). Doenças inflamatória intestinal em cães - Relato de casos. *Ars Veterinaria*, 36(4), 332–336. <https://doi.org/10.15361/2175-0106.2020v36n4p332-336>.
- Hoffman, A. M., & Dow, S. W. (2016). Concise Review: Stem cell trials using companion animal disease models. *Stem Cells*, 34(7). <https://doi.org/10.1002/stem.2377>.
- Jergens, A. E. (1999). Inflammatory bowel disease: current perspectives. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 29(2), 501–521. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(99\)50032-6](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(99)50032-6).
- Jergens, A. E. (2004). Clinical assessment of disease activity for canine inflammatory bowel disease. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 40(6), 437–445. <https://doi.org/10.5326/0400437>.
- Johnson, K. A., Watson, A. D. J., Ettinger, S. J., & Feldman, E. C. (2004). *Tratado de Medicina Interna Veterinária: doenças do cão e do gato*. Manole Ltda.
- Malard, P. F., & Brunel, L. O. (2021). *Células-tronco na medicina veterinária: Princípios básicos para a utilização da terapia celular na rotina clínica* (Vol. 1). Bio Cell.
- Malard, P. F., Peixer, M. A. S., Santana, L. R., Dallago, B. S. L., Milistetd, M., Queiroz, L. M., & Brunel, H. S. S. (2020). Avaliação da terapia com células tronco mesenquimais halógenas em doença renal crônica de cães e gatos. *PUBVET*, 14(11), 1–8. <https://doi.org/10.31533/pubvet.v14n11a700.1-8>.
- MAPA. (2016). *Instrução Normativa nº 62 de 31/06/2016*. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. <http://www.agricultura.gov.br>
- Marques, M. L. O., Fernandes, L. D., Simone, N. T., Caldeira, C. S., & Carneiro Júnior, W. A. (2021). Doença inflamatória intestinal: Revisão. *PUBVET*, 15(12), 1–10. <https://doi.org/10.31533/pubvet.v15n12a977.1-10>.
- Mendes, A. B. S., Silva, A. T. S., Castro, L. L., Silva, K. E. A., & Araripe, M. G. A. (2021). Potencial terapêutico de células-tronco mesenquimais na laminite equina. *Research, Society and Development*, 10(10). <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i10.18902>.
- Monteiro, B. S., Argolo Neto, N. M., & Del Carlo, R. J. (2010). Células-tronco mesenquimais. *Ciência Rural*, 40, 238–245. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782010000100040>.
- Moraes, M. S., Oliveira, L. P. S., Furtado, C. C., & Gonzalez, F. G. (2017). Efeitos funcionais dos probióticos com ênfase na atuação do kefir no tratamento da disbiose intestinal. *UNILUS Ensino e Pesquisa*, 14(37), 144–156.
- Nelson, R., & Couto, C. G. (2015). *Medicina interna de pequenos animais* (3.ed.). Elsevier Brasil.
- Nones, J., & Rehe, S. (2008). Perspectivas para a aplicação de células-tronco embrionárias na clínica veterinária. *Pubvet*, 2(11). <https://doi.org/10.31533/pubvet.v02n11a442>.
- Ocansey, D. K. W., Wang, L., Wang, J., Yan, Y., Qian, H., Zhang, X., Xu, W., & Mao, F. (2019). Mesenchymal stem cell–gut microbiota interaction in the repair of inflammatory bowel disease: an enhanced therapeutic effect. *Clinical and Translational Medicine*, 8(1), 1–17. <https://doi.org/10.1186/s40169-019-0251-8>.
- Pereira, F. C., Rêgo, M. W., Malard, P. F., Amorim, V. M., Iglesias, G. A., & Brunel, H. S. S. (2023). Uso de células-tronco para cicatrização de pele em uma anta (*Tapirus terrestres*): Relato de caso. *PUBVET*, 17(9), e1453. <https://doi.org/10.31533/pubvet.v17n9e1453>.
- Pérez-Merino, E. M., Usón-Casaús, J. M., Zaragoza-Bayle, C., Duque-Carrasco, J., Mariñas-Pardo, L., Hermida-Prieto, M., Barrera-Chacón, R., & Gualtieri, M. (2015). Safety and efficacy of allogeneic adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for treatment of dogs with inflammatory bowel

- disease: Clinical and laboratory outcomes. *Veterinary Journal*, 206(3). <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.08.003>.
- Pickard, J. M., Zeng, M. Y., Caruso, R., & Núñez, G. (2017). Gut microbiota: Role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. *Immunological Reviews*, 279(1), 70–89. <https://doi.org/10.1111/imr.12567>.
- Rooks, M. G., & Garrett, W. S. (2016). Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nature Reviews Immunology*, 16(6), 341–352.
- Rudorf, H., Van Schaik, G., O'Brien, R. T., Brown, P. J., Barr, F. J., & Hall, E. J. (2005). Ultrasonographic evaluation of the thickness of the small intestinal wall in dogs with inflammatory bowel disease. *Journal of Small Animal Practice*, 46(7), 322–326. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2005.tb00327.x>.
- Santos, A. L., Queiroz, L. M. V, Oliveira, L. G. A., Malard, P. F., Georges, J. A. O., & Xavier, M. C. (2015). *Tratamento com células-tronco mesenquimais de cães apresentando sequela neurológica decorrente da cinomose - Relato de caso*.
- Santos, E. (2018). 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*, 4(3), 379. <https://doi.org/10.21674/2448-0479.43.368-379>.
- Shimizu, H., Suzuki, K., Watanabe, M., & Okamoto, R. (2019). Stem cell-based therapy for inflammatory bowel disease. *Intestinal Research*, 17(3), 311–316. <https://doi.org/10.5217/ir.2019.00043>.
- Slovak, J. E., Wang, C., Sun, Y., Otoni, C., Morrison, J., Deitz, K., LeVine, D., & Jergens, A. E. (2015). Development and validation of an endoscopic activity score for canine inflammatory bowel disease. *The Veterinary Journal*, 203(3), 290–295. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.12.030>.
- Sousa, D. A., Nascimento, N. T., Retamero, P. D., Ferreira, A. M. R., Leite, J. S., & Padilha, F. G. F. (2022). Uso de compostos probióticos como coadjuvante no controle da doença intestinal inflamatória canina. *PUBVET*, 16(3), 1–7. <https://doi.org/10.31533/pubvet.v16n03a1070.1-7>.
- Sousa-Filho, R. P., Sampaio, K. O., Rocha, M. A., Castro, B. K. L., Oliveira, A. T. C., Lopes Neto, B. E., Olinda, R. G., & Nunes-Pinheiro, D. C. S. (2020). A relação entre microbiota intestinal e células do sistema imune no desenvolvimento da Doença Inflamatória Intestinal em gatos: Uma revisão. *PUBVET*, 14(6), 1–12. <https://doi.org/10.31533/pubvet.v14n6a591.1-12>.
- Souza, V. F., Lima, L. M. C., Reis, S. R. A., Ramalho, L. M. P., & Santos, J. N. (2003). Células-tronco: uma breve revisão. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, 2(2), 251–256. <https://doi.org/10.9771/cmbio.v2i2.4292>.
- Suchodolski, J. S., Dowd, S. E., Wilke, V., Steiner, J. M., & Jergens, A. E. (2012). 16S rRNA gene pyrosequencing reveals bacterial dysbiosis in the duodenum of dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *PloS One*, 7(6), e39333. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039333>.
- Tams, T. R. (2003). *Handbook of small animal gastroenterology*. Elsevier Health Sciences.
- Tavernari, F. C., & Mendes, A. M. P. (2009). Desenvolvimento, crescimento e características do sistema digestório de aves. *Revista Eletrônica Nutritime*, 6(6), 1103–1115.
- Teshima, T. (2024). Heterogeneity of mesenchymal stem cells as a limiting factor in their clinical application to inflammatory bowel disease in dogs and cats. In *Veterinary Journal* (Vol. 304). <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2024.106090>.
- Tho J. S., Romão, F. G., Almeida, B. F. M., & Floriano, B. P. (2019). Avaliação dos efeitos da terapia com predinisona em cães com dermatopia. *Ars Veterinaria*, 35(3), 122–126. <https://doi.org/10.15361/2175-0106.2019v35n3p122-126>.
- Tsuchiya, A., Kojima, Y., Ikarashi, S., Seino, S., Watanabe, Y., Kawata, Y., & Terai, S. (2017). Clinical trials using mesenchymal stem cells in liver diseases and inflammatory bowel diseases. In *Inflammation and Regeneration* (Vol. 37, Issue 1, pp. 1–15). <https://doi.org/10.1186/s41232-017-0045-6>.

- Voga, M., Adamic, N., Vengust, M., & Majdic, G. (2020). Stem cells in veterinary medicine—Current state and treatment options. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 278. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00278>.
- Washabau, R. J., & Day, M. J. (2012). *Canine and Feline Gastroenterology-E-Book*. Saunders Company.
- Zheng, G. P., Ge, M. H., Shu, Q., Rojas, M., & Xu, J. (2013). Mesenchymal stem cells in the treatment of pediatric diseases. In *World Journal of Pediatrics* (Vol. 9, Issue 3). <https://doi.org/10.1007/s12519-013-0425-1>.

Histórico do artigo:**Recebido:** 20 de março de 2025**Aprovado:** 7 de abril de 2025**Licenciamento:** Este artigo é publicado na modalidade Acesso Aberto sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 (CC-BY 4.0), a qual permite uso irrestrito, distribuição, reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte sejam devidamente creditados.