

Princípios e tratamentos alternativos de lesões tendíneas em cães*(Alternative principles and treatments of tendons injuries in dogs)*OLSSON, Débora Cristina^{1*}, PIPPI, Ney²¹.Instituto Federal Catarinense-Concórdia, SC.².Universidade Federal de Santa Maria, RS.

* Autor para correspondência: debora.olsson@ifc-concordia.edu.br

Artigo enviado em 04/03/2017, aceito para publicação em 02/04/2017

DOI: <http://dx.doi.org/10.4025/revcivet.v4i1.35737>**RESUMO**

Esta revisão destaca a morfologia e pesquisas sobre tratamentos alternativos para lesões no tendão calcâneo de cães, seus processos de cicatrização através de mudanças em sua estrutura, composição e biomecânica. A inflamação excessiva é um fator principal subjacente à formação de aderências na superfície de reparo e afeta a regeneração da matriz no centro de reparo que limita a excursão do tendão e prejudica a cicatrização. Estudos revelaram que as terapias celulares provenientes de pesquisas com engenharia tecidual modulam a resposta dos fibroblastos tendinosos à inflamação induzida por macrófagos. Baseado nos tratamentos, a anatomia do desenvolvimento tendinoso e das vias mecânicas transdutivas torna-se reconhecido os esforços recentes da medicina veterinária para alternativas adjuvantes aos tendões feridos e para sugerir estratégias futuras potenciais para a intervenção terapêutica e engenharia de tecidos funcionais. Apesar da abundância de evidências clínicas sugerindo que os tratamentos atuais e estratégias de reabilitação para rupturas do tendão são necessários, questões significativas permanecem para elucidar completamente os mecanismos científicos básicos que governam lesão do tendão calcâneo, cura, tratamento e reabilitação. Nesta revisão, são abordados alguns aspectos anatômicos da reparação, uso de enxerto e terapia celular como acelerador de processos cicatriciais no tendão calcâneo de cães.

Palavras-chave: terapia alternativa, tendão, trauma, cirurgia.**ABSTRACT**

This review highlights the morphology and research on alternative treatments for injuries in the calcaneus tendon of dogs, their healing processes through changes in their structure, composition and biomechanics. Excessive inflammation is a major factor underlying the formation of adhesions on the repair surface and affects regeneration of the matrix at the repair center that limits the excursion of the tendon and impairs healing. Studies have revealed that cell therapies from tissue engineering research modulate the response of tendon fibroblasts to macrophage-induced inflammation. Based on the treatments, the anatomy of tendon development and the transductive mechanical pathways the recent efforts of veterinary medicine for adjuvant alternatives to injured tendons and to suggest potential future strategies for therapeutic intervention and functional tissue engineering are recognized. Despite the abundance of clinical evidence suggesting that current treatments and rehabilitation strategies for tendon ruptures are necessary, significant issues remain to elucidate completely the basic scientific mechanisms that govern calcaneus tendon injury, healing, treatment, and rehabilitation. In this review, some anatomical aspects of the repair, use of graft and cell therapy as accelerator of cicatricial processes in the calcaneus tendon of dogs are approached.

keywords: alternative therapy, tendon, trauma, surgery.**INTRODUÇÃO**

Na tentativa de acelerar processos regenerativos têm sido efetuadas pesquisas em

diferentes tecidos como a pele (KOTTON, 2001), osso (KOSACHENCO *et al.*, 1998), nervos (STAINKI *et al.*, 1995), músculos e tendões (REDDY *et al.*, 1998; BOTTAGISIO e LOVATI, 2017). Os músculos e tendões têm significativa participação nos problemas ortopédicos de cães domésticos e a maioria das lesões encontradas, principalmente nos tendões, está relacionada ao trauma (RAISER, 2000; YANG *et al.*, 2013), devido a ação de objetos cortantes ou agudos, causando desgastes e rupturas parciais ou completas, (KILLINGSWORTH, 1993; RAISER, 2000), contribuindo para o inevitável declínio da função do órgão ou tecido (NEURINGER e RANDELL, 2004).

Métodos de tratamento para traumas ocorridos em tendões vêm sendo testados, porém, os resultados ainda são frustrantes quando considerados o tempo de cicatrização e a qualidade do tecido cicatricial (FREEDMANN *et al.*, 2014; BOTTAGISIO e LOVATI, 2017). Pesquisas têm dado importância ao traumatismo de tendão, particularmente do calcâneo, efetuando técnicas corretivas com a utilização de membranas como enxerto autógeno de fáscia lata (HADDAD *et al.*, 1997; YANG, G. *et al.*, 2013), tendão homólogo (RAISER 2000), peritônio bovino preservado (COSTA NETO *et al.*, 1999) e pericárdio equino (SARTORI FILHO *et al.*, 1997). Entretanto, mais recentemente as pesquisas têm voltado sua atenção para o potencial terapêutico da engenharia celular quando aplicadas a enfermidades complexas ou lesão de difícil cicatrização (HUANG *et al.*, 2006; MEIMANDI-PARIZI *et al.*, 2013; BENJAMIN *et al.*, 2017).

Pesquisas com células da medula óssea têm apontado múltiplas possibilidades para a reparação tecidual e aceleração dos processos regenerativos e a principal vantagem quando utilizadas de forma autógena é o fato de que não

provocam rejeição quando reinjetadas (VOLLWEILER *et al.*, 2003; BENJAMIN *et al.*, 2017). Alguns estudos em animais obtiveram resultados positivos após injeção local de células precursoras mesenquimais autólogas em diferentes concentrações para cicatrização de tecido tendíneo, melhorando significativamente a cicatrização do tendão (KRAMPERA *et al.*, 2006).

Essas descobertas no campo da medicina regenerativa levam a crer que, além de originar as células sanguíneas, as células-tronco adultas têm potenciais e plasticidade para se transformar em várias outras linhagens celulares ou simplesmente aumentar o potencial da cicatrização em diversos tipos de tecidos (NARDI e MEIRELLES, 2006).

A experimentação laboratorial envolvendo esses tipos de células está evoluindo rapidamente, porém, faltam ainda estudos bem fundamentados e controlados sobre as fontes de diferentes células-tronco e métodos de purificação para expansão em cultura que confirmem a contribuição deste método terapêutico na qualidade da cicatrização (ZAGO e COVAS, 2004; OLSSON, 2009, BOTTAGISIO e LOVATI, 2017).

ANATOMIA

Os tendões são estruturas cilíndricas, densas e alongadas que unem os músculos a outras estruturas, assim, uma das extremidades está sempre ligada a um músculo, sendo um componente intermediário de inserção (ARON, 1996). Na outra extremidade, as fibras do tendão sempre se aderem com o tecido fibroso da estrutura a que se une comumente o osso, onde elas são contínuas (PARIZOTTO, 2003) ao mesmo tempo, com uma cobertura fibrosa externa, o perióstio (BENJAMIN *et al.*, 2008). Sua função inicial é transmitir energia e estabilidade para força de contração que gera um movimento muscular (RUSSEL e MANSKLE, 1990) para os ossos,

tornando possível o movimento articular, que deve ter um mínimo de gasto de energia (SOBANIA, 1992; DURGAM e STEWART, 2017).

Os tendões normais possuem uma textura fibroelástica, densidade e superfície lisa o que demonstra uma grande resistência a cargas mecânicas (BIRK *et al.*, 1997), sendo resistentes à tensão (KAKAR *et al.*, 1998). São constituídos de feixes paralelos, espessos e bem compactos de fibras colágenas que têm no seu meio, núcleo de fibroblastos, que são células que sintetiza colágeno (COMARCK, 1991; EVANS e DE LAHUNTA, 1994), orientadas de modo a oferecer o máximo de resistência, ondulação e normalmente atuam sobre o tecido tendíneo (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2004).

Segundo Culaw *et al.* (1999) grande parte das fibras é orientada em paralelo ao eixo longitudinal do tendão, o que permite resistir e transmitir eficientemente as forças unidirecionais geradas dos músculos para os ossos (ASLAN *et al.*, 2008). No tendão há um tecido conjuntivo frouxo que o circunda denominado paratendão ou, alternativamente, em áreas que requerem lubrificação, pelas bainhas sinoviais, compostas de camadas parietal e visceral, que continuam através do mesotendão (PAYNE e TOMLINSOM, 1993). O paratendão tem a função de possibilitar o livre movimento do tendão contra os tecidos circunvizinhos (KAKAR *et al.*, 1998; FERREIRA *et al.*, 2015).

Para verificar o nível de organização molecular das fibras colágenas (matriz extracelular - MEC) no tendão diversos métodos são empregados, tanto nas ocasiões onde a morfologia está preservada, como naquelas onde ocorre o processo de reparo desta estrutura corporal (REINKE e KUS, 1992; TAKAMURA *et al.*, 2016). O colágeno é o maior componente da MEC, abrangendo cerca de 86 a 95% do peso úmido do

tendão e sua composição é água, colágeno, proteoglicanos e fibrócitos arranjados de forma ordenada (ASLAN *et al.*, 2008; OLSSON, 2009). Acreditava-se que a MEC dos vertebrados era simplesmente uma substância inerte que proporcionou estabilização da estrutura física dos tecidos, mas após diversas pesquisas foi demonstrado que esta é ativa e desempenha um papel complexo na regulação do comportamento das células vizinhas, influenciando seu desenvolvimento, migração, proliferação, forma e função (AWAD *et al.*, 2003).

No tendão, as fibras colágenas possuem uma disposição que é o resultado do seu processo de maturação, sendo usualmente organizadas em fascículos de fibras que contêm unidades menores denominadas fibrilas (BIRK *et al.*, 1997; ASLAN *et al.*, 2008). O diâmetro das fibras colágenas, obtido em um corte transversal, apresenta-se uniforme durante a fase inicial de desenvolvimento, mas com o avançar da idade é observado um padrão bi ou tri-modal (AWAD *et al.*, 2003). Na presença de uma lesão, é observada a tendência ao aumento da quantidade de fibras de menor diâmetro (ASLAN *et al.*, 2008; TAKAMURA *et al.*, 2016).

A maioria das lesões tendíneas em pequenos animais está relacionada ao trauma, e as lesões mais importantes envolvem secção parcial ou completa do tecido, devido à ação de objetos cortantes ou agudos, ou laceração associada com acidente automobilístico (KILLINGSWORTH, 1993; RAISER, 2000; RAISER, 2001), levando a uma incapacidade funcional do membro (MORAES *et al.*, 2000). De acordo com Soma e Mandelbaum (1995) uma sobrecarga de trabalho sobre o tecido tendíneo leva-o à fadiga, com consequente reação inflamatória com rupturas parciais ou totais (BENJAMIN *et al.*, 2008). No processo de reparo tecidual ocorre uma perpetuação de acontecimentos que envolvem diversas reações de um complexo

processo biológico, cujo objetivo principal é o fechamento da lesão ou o reparo dos tecidos envolvidos (PARIZOTTO, 2003) e, segue uma sucessão de eventos; a) proliferação e migração de vários tipos celulares; b) síntese de colágeno; c) angiogênese para formação do tecido de granulação; d) e por fim, orientação das células do tendão e fibras de colágeno de maneira altamente organizada na tentativa de restaurar a estrutura e função do tendão lesado (MORAES *et al.*, 2000; TAKAMURA *et al.*, 2016).

Devido a sua baixa vascularidade, oxigenação e nutrição, o tecido tendíneo possui baixa capacidade de regeneração. No entanto, diversos estudos demonstraram que quando o tendão lesado é estimulado por meios biofísicos apropriados este cicatriza adequadamente (ENWEMEKA e REDDY, 2000). Diferente da maioria dos tecidos moles que necessitam de sete a 10 dias para cicatrizar sendo que a recuperação primária do tendão leva em torno de seis semanas para adquirir a resistência necessária para transmitir efetivamente a força gerada por seu músculo homônimo (AUTEFAGE, 1999) e, durante esse período os tendões devem ser protegidos por métodos imobilizadores (RAISER, 2000). Períodos longos de imobilização levam a múltiplas complicações como atrofia muscular, aderências teno-cutâneas, alterações tróficas neurais, osteoartrite, tromboflebite, necrose de pele, osteoporose e re-ruptura do tendão (KUSCHNER *et al.*, 1991). Essas complicações prejudicam a reabilitação motora levando a um atraso da função tendinosa (HADDAD *et al.*, 1997). Se a cicatrização puder ser acelerada, a duração da imobilização pode ser reduzida para minimizar seus efeitos deletérios (REDY *et al.*, 1998; SKALEC *et al.*, 2016).

FASE INFLAMATÓRIA

A inflamação é um pré-requisito para que o processo de reparo aconteça e a sequência inflamatória inicia-se imediatamente após a lesão, sendo uma resposta natural do organismo ao trauma lesivo estendendo-se por três dias (AUTEFAGE, 1999). O trauma lesivo provoca ruptura dos vasos sanguíneos, ocorrendo extravasamento de sangue, plasma e fluidos teciduais para a área lesada (REYNOLDS e WORRELL, 1991; TAKAMURA *et al.*, 2016).

De acordo com Józsa *et al.* (1998), fatores quimiotáticos e vasoativos como a norepinefrina e serotonina são secretados imediatamente após a lesão, promovendo a vasoconstrição dentro dos primeiros cinco a dez minutos. Simultaneamente, as plaquetas reúnem-se ao redor do epitélio dos vasos lesados e ao colágeno exposto, liberando fosfolipídeos que estimulam o mecanismo de coagulação, iniciando a formação de coágulo e fibrina (WANG, 1998). Fibrinas e fibronectinas formam ligações transversas com o colágeno, o que resulta em uma tênue estrutura que estanca a hemorragia local e funciona como resistência a forças de tensão durante a fase inicial de reparo (REYNOLDS e WORRELL, 1991; SKALEC *et al.*, 2016).

Independentemente de sua origem, os tenócitos migram para o sítio de reparo durante as duas semanas iniciais e produzem colágeno e glicosaminoglicanas (GAGs) (JÓZSA *et al.*, 1998). Por volta do terceiro dia pós-lesão os fibroblastos iniciam a produção de fibrilas que se agregam ao acaso no espaço extracelular, isso de certa forma colabora para proteger o tecido tendíneo contra as forças aplicadas no início da cicatrização (REDY *et al.*, 1998; SKALEC *et al.*, 2016).

As moléculas de colágeno formam ligações covalentes entre si, designadas ligações cruzadas, responsáveis pela estabilidade estrutural das fibrilas, determinando a força mecânica dos

tendões. Tanto o tipo quanto o número de ligações se modificam com a idade e com a função do tecido (REED e ZARRO, 1990).

A vasodilatação seguida da vaconstrição transiente provoca um aumento na pressão hidrostática e no fluxo sanguíneo (McILWRAITH, 1994). Com isso, a permeabilidade vascular aumenta em resposta às reações químicas promovidas pela histamina que é liberada pelas plaquetas, mastócitos e leucócitos granulares; e pela bradicinina que, além disso, estimula a liberação de prostaglandinas (PG) nas fases mais tardias da inflamação. As PGE-1 aumentam a permeabilidade vascular, já as PGE-2 atraem leucócitos (REED e ZARRO, 1990). Como consequência desse estágio inicial, o plasma é extravasado e entra em contato com o tecido traumatizado (HIRANUMA *et al.*, 1996).

Clinicamente observa-se ao redor da região lesada, calor, rubor, dor e edema (REED e ZARRO, 1990). As primeiras células que migram para o sítio inflamatório são os polimorfonucleares (PMN). Essas células se originam dos capilares ainda escoantes e iniciam a ingestão de contaminantes e fragmentos produzidos pelo ferimento. Esse processo de migração e ingestão permanece por 24 horas após a lesão (EARLEY, 1981; HAJIPOUR *et al.*, 2016).

Quando as células mononucleares (MN) penetram no sítio lesado, cerca de um a dois dias após a lesão, se transformam em macrófagos teciduais e juntos com os linfócitos dão continuidade à fagocitose (HIRANUMA *et al.*, 1996). Nessa fase, ocorre fagocitose das células e fragmentos de colágeno, iniciando-se a síntese de novo colágeno a partir dos fibroblastos derivados do epitendão, endotendão e dos tecidos adjacentes (REED e ZARRO, 1990; WANG, 1998). Os macrófagos e fibroblastos interagem uns com o outros regulando a fase inflamatória e o processo de

remodelamento da MEC (KAKAR *et al.*, 1998; OLSSON, 2009).

FASE NEOANGIOGÊNICA

Segundo Redy *et al.* (1998), a neoangiogênese inicia-se por anastomoses de capilares sanguíneos próximos à área lesada, esses por sua vez se projetam para o interior da lesão formando inúmeras ramificações e desenvolvendo uma rica rede vascular. Somente 25% da irrigação é de origem muscular ou óssea, tanto distal como proximal ao tendão (BENJAMIN *et al.*, 2008). O paratendão, bem como o mesotendão contribui de maneira significativa com a irrigação sanguínea (McILWRAITH, 1994). A neovascularização é essencial para que o processo de reparação ocorra, pois ela garante um abundante suporte de O₂ e nutrientes para a área lesada, removendo o CO₂ e outros metabólicos (KAKAR *et al.*, 1998).

São vários os componentes dos fluidos da lesão que promovem a angiogênese (KAKAR *et al.*, 1998). Dentre eles inclui-se PG, fatores de crescimento macrófágico e de PMN (BENJAMIN *et al.*, 2008), além de linfócitos T e fator de crescimento epidermal (EGF) (CHANG *et al.*, 1998). Segundo Chan *et al.* (1997), o fator de crescimento fibroblástico (FGFβ e FGF2) é envolvido na cicatrização por regular a proliferação de fibroblastos e a síntese de colágeno, induzir ativadores plasmonogênicos e collagenases no modelamento do tendão e facilitar a migração e proliferação de células endoteliais na angiogênese (BENJAMIN *et al.*, 2008). Neutrófilos, plaquetas, monócitos, macrófagos e linfócitos mantêm-se durante toda a fase inflamatória, juntamente com o sistema imune. Previamente à síntese de colágeno, novos vasos sanguíneos são formados, esta neovascularização fornece um adequado suporte de O₂, assim como assegura a remoção de CO₂ e

outros metabólitos (CHAN *et al.*, 1997; NEURINGER e RANDELL, 2004).

FASE PROLIFERATIVA

Segundo Pereira (1994) a fase proliferativa inicia-se com a chegada dos fibroblastos, miofibroblastos e células endoteliais na área lesada. A estimulação da proliferação de fibroblastos por substâncias liberadas através das plaquetas e macrófagos, que promovem seu crescimento, acompanha a retração vascular no processo de reparo tecidual e é responsável pela deposição destes fibroblastos na MEC e síntese de colágeno (MAXWELL, 1992). Os níveis aumentados de lactato estimulam a atividade da prohidroxilase, uma enzima essencial na síntese de colágeno, e sob a condição de hipóxia os fibroblastos produzem um precursor polipeptídico do colágeno (CHANG *et al.*, 1998). Contudo a presença de oxigênio é fundamental para a hidroxilação dos aminoácidos lisina e prolina e para a liberação do colágeno (CHAN *et al.*, 1997).

A fibroplasia e a fibrilogênese têm início poucos dias após a lesão; essas etapas da cicatrização impõem uma tensão mecânica ao tecido tendíneo favorecendo a polimerização das fibras dentro dos feixes de colágeno (PANOSSIAN *et al.*, 1997). Durante a fase de proliferação alguns fibroblastos adquirem características ultra-estruturais, funcionais, imunológicas e químicas que os distinguem dos fibroblastos teciduais ativos; esses fibroblastos diferenciados chamam-se miofibroblastos e são capazes de se contraírem e se moverem, contribuindo para a contração da região cicatricial, além de secretarem grande variedade de moléculas como colágeno, fibronectina, elastina, ácido hialurônico, GAGs e mucopolissacarídeos (PARIZOTTO, 2003).

A combinação de novos capilares, fibroblastos, miofibroblastos e MEC formada por

colágeno e outros componentes não colagenosos, dão origem a um tecido conjuntivo ricamente vascularizado que preenche a área lesada (JÓZSA *et al.*, 1998). Esse tecido conjuntivo frouxo, rico em capilares sanguíneos e contendo leucócitos e matriz celular formada por fibras colágenas finas (predominantemente colágeno tipo III), ácidas hialurônico e moderada quantidade de proteoglicanas recebe o nome de tecido de granulação (PEREIRA, 1994).

O depósito de colágeno aumenta progressivamente com o tempo atingindo seu pico por volta do 14º dia após a lesão. Paralelamente começa a ocorrer redução da síntese de glicosaminas, especialmente de ácido hialurônico; neste período o colágeno tipo I começa a predominar sobre o colágeno tipo III. Há simultâneas degradações de colágeno, resultando em uma grande quantidade de remodelamento, com lise de algumas fibras, agregação e aumento de novas fibras (ENWEMEKA e REEDY, 2000).

Com o processo de fibrilogênese, as fibras de colágeno se tornam progressivamente mais espessas e numerosas, as células fagocitárias vão desaparecendo e o tecido de granulação passa a ser constituído por um tecido conjuntivo progressivamente mais denso e menos vascularizado (REDY *et al.*, 1998). O tecido cicatricial ainda é dinâmico, a contração da cicatriz é contínua aproximando ainda mais as bordas da área lesada. Segundo Papler (2001), a contração segue uma taxa uniforme aproximada de 0,6 mm a 0,75 mm ao dia e independe do tipo de ferida, mas depende da nutrição tecidual. O colágeno existente vai sendo remodelado progressivamente, há um aumento das ligações cruzadas intermoleculares, tornando o tecido mais resistente e organizado.

De acordo com Gigante *et al.* (1996), há um maior alinhamento das fibras de colágeno no eixo longitudinal do tendão após um período de 21

dias de reparo tecidual. A carga mecânica imposta precocemente ao tecido acelera o alinhamento paralelo e a polimerização das fibras dentro das fibras de colágeno. Com isso, o processo de alinhamento fibrilar pode-se iniciar no quarto ou quinto dias após ruptura ou incisão tendínea (CHAN *et al.*, 1997). Após o colágeno depositar-se na ferida, o ganho de resistência continua a aumentar devido ao entrelaçamento e reorientação das fibras colágenas já formadas, na maturação: há um ganho quase imperceptível na resistência por ao menos dois anos, entretanto, nunca alcançará a do tendão normal (GIGANTE *et al.*, 1996). As fibras colágenas adjacentes são submetidas a menor tensão linear que aquelas no tendão e parecem desaparecer ou ser substituídas por fibras mais finas e menores (JOHNSTON, 1985; NEURINGER e RANDELL, 2004).

FASE DE REMODELAMENTO

O processo de remodelamento se inicia por volta da segunda semana de cicatrização e se estende por um período de um ano ou mais (JÓZSA *et al.*, 1998), sendo este cerca de 30 semanas para uma tenotomia parcial (POSTACCHINI e DE MARTINO, 1980). Józsa *et al.* (1998), acreditam que o tendão lesado leva cerca de quatro a doze meses para alcançar uma força tensil, porém os mesmos autores relatam que o tecido tendíneo lesado conseguirá a morfologia e função biomecânica de tendões normais. Na terceira e quarta semanas, quando predomina a remodelação, os fibroblastos e colágeno próximos ao tendão começam a orientar-se paralelamente ao seu eixo longitudinal (OLSSON, 2009).

A orientação paralela da nova cicatriz é devido ao estresse direcional colocado nos tecidos. Esse estresse, afeta apenas o colágeno depositado próximo ao tendão, enquanto a cicatriz mais afastada permanece desorganizada. Essa diferença

na orientação das fibras colágenas no tecido cicatricial mais novo é definida como remodelação secundária (GIGANTE *et al.*, 1996). Aproximadamente em oito semanas, a resistência do tendão está aumentada e, eventualmente, os fibroblastos tornam-se tenócitos inativos (WANG, 1998).

Nesta fase a cicatriz contém fibras colágenas bem organizadas e o tecido geralmente muda de predominantemente celular para fibroso, com grande quantidade de fibras colágenas e conforme a cicatriz madura, a organização das fibras colágenas dentro do tendão altera-se ocorrendo um aumento gradual de força própria da cicatriz e um aumento da estabilidade das ligações moleculares (MANSKLE *et al.*, 1984). Durante este período haverá um contínuo decréscimo da capacidade da cicatriz responder a tratamentos (ENWEMEKA e SPIELHOLZ, 1992). Alterações na arquitetura da cicatriz são mais notáveis em situações em que o tendão precisa restabelecer a função deslizante (MANSKLE *et al.*, 1984).

O aumento da resistência do tecido lesado ocorre do remodelamento do colágeno, principalmente pelo aumento do colágeno tipo I e do aumento das ligações cruzadas entre as moléculas (PEREIRA, 1994). A maturação do colágeno e o realinhamento linear são normalmente vistos por volta do quinto dia ao sexto mês após a lesão; por volta de 60 dias, as fibras de colágeno tipo I são compactas e espessas (JÓZSA *et al.*, 1998). Quando a cicatriz se encontra completa, cerca de 3% de seus elementos são celulares (fibroblastos, miofibroblastos, macrófagos) e o restante é colágeno (ENWEMEKA e SPIELHOLZ, 1992). Portanto, é plausível afirmar que a característica funcional acelera a proliferação fibroblástica, a fibrilogênese e o remodelamento da MEC, já que existe uma forte correlação entre a força dos tendões e o número, tamanho e arranjo

das fibras de colágeno (POSTACCHINI e DE MARTINO, 1980).

A cicatrização requer imobilização do tendão por três semanas após cirurgia, para que ele receba suprimento sanguíneo; o processo cicatricial se reorganiza e forma mínima cicatriz ao redor do tendão. O movimento restrito, após três semanas, remodela o tecido peritendíneo. É importante não romper as aderências, mas remodelar a cicatriz. Quando for permitido movimento ativo após três semanas de imobilização, o ganho de resistência será, na quinta semana, três vezes maior que na terceira semana (JOHNSTON, 1985).

TERAPIAS TENDÍNEAS

O tratamento das tendinites pós-trauma cirúrgico busca controlar o distúrbio circulatório e a intensidade da inflamação, porém os resultados nem sempre são satisfatórios sendo frequente a formação de aderências. Apesar do tratamento com anti-inflamatórios (sistêmicos ou locais) demonstrar efeito ainda não há a oferta de um fármaco que resulte na melhora da qualidade do tecido de reparo, ou mesmo na redução do tempo de cicatrização (MACHADO, 1999; OLSSON, 2009).

Com a proposta de melhorar a qualidade do tecido de reparo, além da ação anti-inflamatória, foi testada a utilização de injeções intralesionais de GAGs, dentre eles, o ácido hialurônico e o fumarato de beta-aminopropionitrila (FBAPN) (ASLAN *et al.*, 2008). Entretanto, resultados de pesquisas controladas não confirmaram a eficácia utilizada de GAGs e do ácido hialurônico em lesões tendíneas (KOBAYASHI *et al.*, 1999). As GAGs por sua vez, tem ação no remodelamento de fibras colágenas, com ação mais eficaz quando associada ao protocolo de exercício controlado (ALVES *et al.*, 2001; YANG, G. *et al.*, 2013).

Experimentos indicam que a infiltração intralesional de fatores de crescimento (TGF- β 1 e

IGF-1) apresentou resultados promissores. Essas substâncias são citocinas liberadas durante o processo inflamatório de tendões e demais tecidos, tendo ação moduladora na migração, proliferação e síntese celular (KOBAYASHI *et al.* 1999; TAKAMURA *et al.*, 2016).

O animal com ruptura ou avulsão do tendão calcâneo comum apresenta-se com claudicação e pode não apoiar o membro acometido por alguns dias (PIERMATTEI e FLO, 1999). Os sinais clínicos da lesão são a hiperflexão tarsica e a hiperflexão do joelho (BLOOMBERG, 1993). Em lesões agudas a extremidade avulsionada do tendão estará imediatamente evidente (PIERMATTEI e FLO, 1999) e, é possível identificar cada componente do complexo tendíneo e suturá-los individualmente. Entretanto, nas lesões crônicas as extremidades tendíneas se retraem, impossibilitando a identificação de cada componente. O complexo é tratado como uma única estrutura (FOSSUM, 2013).

A cirurgia do tendão requer detalhado conhecimento da sua anatomia e fisiologia. Devem-se conhecer, também, as alterações patológicas básicas que ocorrem. Uma das razões para a natureza complicada da reparação tendínea é que o cirurgião está intervindo com um tipo de cicatrização especializada, onde deseja que ela ocorra entre as extremidades rompidas, mas não entre os tendões e os tecidos adjacentes (PIERMATTEI e FLO, 1999). Infelizmente, a ferida é comum a vários tipos de tecidos periféricos e a cicatriz pode causar aderências que inibem o movimento do tendão (RAISER *et al.*, 2000). As aderências que se formam fazem parte do processo, o que resulta na cicatrização do tendão e dos tecidos circunjacentes a essa estrutura, segundo os princípios de uma ferida cicatrizante (BLOOMBERG, 1993).

Aoki *et al* (1995) constataram que na tenorrafia, sob um ponto de vista biomecânico, a resistência elástica do tendão aumentará proporcionalmente ao número de fios que cruzarem a linha de ruptura e será incrementada quando for feito apenas um nó por ponto de síntese e quando esse for posicionado fora da área de reparação. A sutura de Kessler modificada é a que melhor se apresenta para tenorrafia (BLOOMBERG, 1993; RAISER, 2001), pois atende a maioria dos requisitos indicados por Aoki *et al.* (1995).

A técnica mais popular para reparação de tendão inclui uma sutura passando pelo centro do tendão, com poliéster trançado 3-0 ou 4-0 e reparação do epitendão com fio monofilamentar 5-0 ou 6-0 (WANG, 1998). Killingsworth (1993) cita que na regeneração do tendão deve-se usar um fio com máximo de diâmetro que passe pelo tendão sem traumatizá-lo. Na prática, são recomendados fios monofilamentares como o náilon e o propileno, pois suturas com superfície irregular, como o material trançado, à semelhança do poliéster ou da poliglactina 910, ou ainda do ácido poliglicólico, desliza com dificuldade entre as fibras, complicando a aproximação dos segmentos rompidos, quando da tração do fio para confecção do nó.

A importância das aderências na cirurgia em tendões está ligada à restauração da função de deslizamento. A prevenção de sua formação é fundamental, mas sua importância é reduzida em pequenos animais. A abordagem mais prática para que seja minimizada a formação de aderências aos tendões é o uso de técnica cirúrgica apropriada, mobilização passiva e cuidados pós-operatórios apropriados (BLOOMBERG, 1993; RAISER, 2001).

No pós-operatório de cirurgias realizadas no tendão calcâneo, o tarso deve ser imobilizado em posição semi-estendida durante três a seis

semanas e posteriormente aplicam-se bandagens por mais uma a três semanas (BLOOMBERG, 1993; PIERMATTEI e FLO, 1999). Para imobilização de membro em que se procedeu tenorrafia, tem sido utilizada imobilização externa com uso de canaletas (RAISER *et al.*, 2001) ou interna com imobilização da articulação tarso-tibial por meio de implantes METÁLICOS (RAISER, 2000). O exercício é restrito até oito semanas de pós-operatório, e então lentamente aumentado até o normal em doze semanas (PIERMATTEI e FLO, 1999). O prognóstico para recuperação funcional é favorável em cães, exceto nos de grande porte. Pode ocorrer hiperflexão insatisfatória do tarso, devido a falta de imobilização adequada da articulação tíbiotársica, ou devido ao retorno demasiadamente precoce às atividades normais (BLOOMBERG, 1993).

Nos casos de ruptura tendínea crônica, após trinta dias da lesão, a reconstrução do tecido torna-se difícil devido à retração das extremidades do tendão e presença de um tecido de cicatrização extenso no local da ruptura (ARON, 1996). Nesses casos, segundo Wang (1998), a reparação do tendão pode requerer o uso de enxerto. Assim, várias pesquisas têm sido desenvolvidas no sentido de encontrar um material que seja adequado para reparação de tendão lesado. As membranas biológicas, devido a sua fácil obtenção, conservação e custo reduzido, surgiram nos últimos anos como uma alternativa de material destinado a enxertos (HARASEN, 2005).

Costa Neto *et al.* (1999) e Raiser *et al.* (2001), usaram tendão de cães empregando peritônio de bovino, ambos conservados em glicerina a 98%, para reparação de tendão calcâneo comum em cães. Destacam-se ainda o emprego do transplante de fáscia lata autólogo em tendão de cães por Braden (1976), pericárdio equino conservado em glicerina a 98% em coelhos por

Holzchuh (1990), pericárdio bovino tratado pelo glutaraldeído em ratos por Silvaes (1990) e homoenxerto de tendão extensor digital comum de equinos, conservado em glicerina a 98%, no membro pélvico esquerdo de pôneis (CARDONA, 2006). Os vários métodos de tratamentos adjuvantes de lesões tendinosas refletem a necessidade de uma técnica que permita o retorno morfológico e funcional do tendão (NELLAS *et al.*, 1996).

Na tentativa de contornar problemas diversos como antigenicidade, estocagem e disponibilidade de implantes têm-se desenvolvido os chamados biomateriais para substituição de tecidos. Badylak *et al.* (1995) avaliaram as propriedades remodelantes da submucosa de intestino delgado de suíno como biomaterial para reconstrução do tendão calcâneo em cães e concluíram que a sobrevivência de um enxerto depende de sua adequada nutrição. Como os tendões são avasculares e seu suprimento sanguíneo é oriundo do paratendão, da junção músculo-tendínea e ósteo-tendínea (PAYNE e TOMLINSOM, 1993), enxertos neste local têm sua sobrevivência dependente de tecidos adjacentes (COSTA NETO *et al.*, 1999).

Rezende *et al.* (2001) indicam poliuretano de óleo de mamona como substituto temporário do tendão calcâneo comum. O desenvolvimento dos polímeros como biomateriais tem contribuído para o sucesso de implantes nos tecidos moles, pois além da biocompatibilidade podem ser confeccionados sob medida, adaptando-se às propriedades dos tecidos (SOKOLSKY-PAPKOV *et al.*, 2007). Adicionalmente, os polímeros podem ter forma física variada, como líquida para preencher espaço, fibras para materiais de sutura, filme (catéter inflável) e sólida para aplicações cosmética e mecânica (AWAD *et al.*, 2003). A descoberta de novos polímeros e copolímeros tem contribuído

significativamente para a evolução do campo dos biomateriais na incorporação de tecidos orgânicos (BENOIT *et al.*, 2006; TAKAMURA *et al.*, 2016).

O reparo de um tendão dilacerado ou com um defeito, é um procedimento rotineiro em cirurgia, mas ainda não há um método cirúrgico satisfatório para total reparo deste tipo de lesão (JIANG *et al.*, 2002). O desenvolvimento de novo tecido tendíneo poderia promover uma nova estratégia para resolver este problema cirúrgico. Como os tenócitos são células altamente diferenciadas, elas têm um potencial limitado de replicação. O cultivo *in vitro* seria uma possibilidade de prover o desenvolvimento de células progenitoras (CP) para tecidos tendíneos (ISODA *et al.*, 2004; TAKAMURA *et al.*, 2016). Uma nova perspectiva no tratamento das lesões esportivas, ainda na fronteira do conhecimento humano, é a possibilidade da utilização da bioengenharia e das pesquisas com células-troncos (toti ou multipotentes) na reparação dos tecidos do aparelho locomotor (CAPLAN, 1991; OLSSON, 2009).

O crescente interesse científico está relacionado às possibilidades que as CP oferecem em terapias celulares. Ela representa uma revolução no entendimento dos mecanismos de reparo e regeneração tecidual e, mais do que isso, a esperança para o tratamento e para a cura de diversas doenças, muitas delas extremamente complexas para o entendimento da ciência biológica até os dias de hoje (DIEBOLD *et al.*, 2000). As lesões dos ligamentos, tendões e cartilagem articular ainda constituem desafios para a medicina. Embora já existam modelos do uso de biomateriais para implantação de cultura de condrócitos e fatores de crescimento, ainda em fase de experimentação clínica, o maior número de estudos ainda está em fase de experimentação animal (SOKOLSKY-PAPKOV *et al.*, 2007).

O uso de células-tronco mesenquimais (CTMs) para reconstituição de tendões em equinos e coelhos já demonstra a possibilidade real de incremento nas propriedades mecânicas das estruturas estudadas. A associação de moldes de colágeno, ou biomateriais similares, às culturas de células adultas, CTMs ou fatores de crescimento são possibilidades reais (BARREIRA, 2005; OLSSON, 2009).

As CTMs da medula óssea (MO) são células que se renovam e possuem multilinhagens potenciais que estão presentes no estroma da MO (JIANG *et al.*, 2002; ISODA *et al.*, 2004; TAKAMURA *et al.*, 2016) e têm a propriedade de se diferenciar em tecidos normalmente derivados das camadas germinativas mesenquimal ectodérmica (GRONTHOS *et al.*, 2003) e endodérmica (REYES *et al.*, 2002). Acredita-se ser a terapia celular tendínea com CT uma esperança para a melhora da qualidade da cicatrização de tecidos como o tendão por possibilitar a diferenciação destas células em fibroblastos que permitem um aumento da proliferação celular, da produção de colágeno e de proteoglicanos que formam a MEC (ASLAN *et al.*, 2008). Apesar destes benefícios, as pesquisas sobre o uso terapêutico das CT vêm sendo submetidas a diversos estudos para que seus resultados sejam comprovados e técnicas melhor estabelecidas (FAGOT-LARGEAULT, 2004; OLSSON, 2009).

Está provado que CTMs ou estroma podem se diferenciar em tenócitos (CHAMBERLAIN *et al.*, 2007). Pacini *et al.* (2007) descrevem o uso clínico de células indiferenciadas CTMs em lesões tendíneas de equinos e a recuperação clínica foi significativa, principalmente no quesito habilidade para marcha. Os autores sugerem que uma aplicação de 2×10^5 CTMs autólogas e expandidas, são suficientes e para proporcionar regeneração

adequada de lesão em tendões e também é um método seguro de tratamento.

Inicialmente era previsto somente a utilização de biomateriais como adjuvante à regeneração de tecido conjuntivo, mas, o advento de técnicas de isolamento e cultura de células estromais adicionadas a MEC favoreceu a indução e condução de novas células, sendo utilizadas recentemente na engenharia de tecidos (OREFFO e TRIFFITT, 1999).

Juncosa-Melvin *et al.* (2006) utilizaram esponja de colágeno embebidas em CTMs ($1,4 \times 10^4$) autógenas em lesão tendínea de coelhos. Por duas semanas estimularam diariamente, durante cinco minutos, por meio de método mecânico, os membros transplantados e, concluíram que as fibras tendíneas mostraram-se histologicamente mais organizadas comparadas ao grupo que não recebeu esponjas de colágenos embebidas em CTMs. Também observaram que a utilização de esponja colágena com CT melhora significativamente a biomecânica do tendão além dos limites funcionais *in vivo*.

Awad *et al.* (2003) demonstraram que implantes de biomateriais fabricados a partir de gel de colágeno, semeados com CTMs e implantado *in vivo* no tendão patelar de coelhos, melhorou comparativamente a reparação biomecânica nos períodos entre a 16ª e 26ª semanas após cirurgia. Os autores sugerem que a interação entre a densidade do colágeno com as células proporcionou melhor orientação das fibras de colágeno no desenvolvimento da regeneração do tendão.

Barreira (2005) avaliou os efeitos do implante autólogo de CTMs de MO na cicatrização tendínea, comparando tendões tratados e não tratados. Concluiu que a terapia celular tendínea com CTMs acelerou o processo de cicatrização tecidual. Zuk *et al.* (2001) relataram a possibilidade de se extrair as precursoras mesenquimais a partir

de tecido adiposo. Neste caso, o adipócito se diferenciaria em fibroblasto indiferenciado, para depois se diferenciar em células especializadas, de acordo com o estímulo exógeno. Com o anúncio do sucesso laboratorial deste método, verificou-se a possibilidade de sua aplicação na terapia tendínea, onde as CTMs seriam estimuladas a diferenciar-se em tenócitos e estes, uma vez implantadas na lesão, poderia promover uma produção mais intensa de componentes da MEC, dentre eles o colágeno tipo I (GUEST *et al.*, 2008).

A CTM, obtidas principalmente a partir da MO e tecido adiposo, é considerada a CT mais plástica encontrada em adultos (ZUK *et al.*, 2001). Atualmente os protocolos utilizados para sua obtenção envolvem basicamente o cultivo das células aderentes da MO ou tecido adiposo em placas plásticas. Há alguns anos foi descrito um método simples de isolamento e cultivo de CTMs a partir da MO de camundongos, resultando em populações homogêneas, caracterizadas por imunofenotipagem, e com plasticidade equivalente à das CTMs convencionais (Da Silva *et al.*, 2006). A ocorrência de CTMs em outros tecidos tem sido pouco estudada, mais recentemente, investigaram-se a distribuição destas células em tecidos de camundongos normais, verificando que as CTMs ocorrem virtualmente em todos os tecidos (KRAMPERA *et al.*, 2006).

Segundo Bi *et al* (2007) aparentemente os tendões possuem células estromais capazes de reparar diversos tipos de tecidos danificados, sugerindo novas formas de regeneração. Ao invés de exibir propriedades regenerativas associadas somente com CT, os tendões regeneram de forma lenta e incompleta. Há indícios de que uma CT como população reside entre as fibrilas que formam o colágeno e que compõem o tecido muscular que se conecta com o osso. As populações de CT adultas encontradas dentro dos tendões possuem

características semelhantes entre os camundongos e humanos e receberam a sigla TSPCs (células-tronco/células progenitoras do tendão) que após cultivadas *in vitro*, são capazes de auto-renovarem e diferenciarem-se em células mais especializadas. Além disso, enquanto a maior parte de células estromais são suportadas em um nicho compostas em grande parte por outras células, o nicho para TSPCs consiste da MEC. A descoberta de que tendão pode regenerar com células *in vivo* sugere um potencial caminho para terapias. Apesar de células estromais da MO mostrar potencial para formar ligamentos, a sua probabilidade de formar osso torna-os arriscados. Um melhor entendimento dessas células e os TSCPs podem ajudar a superar tais limitações.

Em alguns experimentos foi confirmada a hipótese de que a infusão direta de células mesenquimais poderia representar uma aproximação terapêutica segura à regeneração do tendão sugerindo que o tecido pode orientar as células para uma diferenciação correta permitindo, uma melhor organização celular e mais rápida, em paralelo, mas para isso seria necessária a expansão das células *in situ* (HARRIS *et al.*, 2004; JUNCOSA-MELVIN *et al.*, 2005). Em outros experimentos verificou-se que animais que receberam somente o transplante de células diretamente na lesão, os feixes de fibras se apresentaram alinhados com fibroblastos de conformação arredondada, porém, em grupos que receberam células e MEC os fibroblastos já se apresentavam mais organizados e com muitos filamentos, já com deposição de colágeno dando início ao processo de remodelamento nos décimo quarto dia de análise (OLSSON, 2009). Estes resultados diferem daqueles observados por Pacini *et al.* (2007), segundo os quais relatam que a utilização de MEC é desnecessária e os resultados de uma cicatriz tendínea podem ser favorecidos

somente com a injeção de uma solução rica em células da MO diretamente na lesão.

O microambiente determina orientação das fibras e a morfologia do tecido lesionado induz uma diferenciação de células e produção de fibras organizadas. Esta habilidade do microambiente pode ser necessária para uma diferenciação *in vivo*. Esta orientação e melhor reconhecimento do microambiente podem ser providos por um MEC que impeça ou diminua a contaminação das células depositadas na lesão e parece ser um útil método por manter o potencial de crescimento de células (BAKSH *et al.*, 2004).

PRECAUÇÕES

A reparação do tendão, quanto ao tempo, pode ser primária, primária protelada, secundária e secundária protelada. A reparação primária é feita em até 12h, a primária protelada em até 10-14 dias. A reparação secundária é feita após esse período e a secundária protelada após quatro semanas. Se a ferida permitir, o tendão deverá ser reparado logo que possível. Reparações tardias, após quatro semanas, com contratura do músculo, podem requerer reconstrução ou uso de enxerto (WANG, 1998). Em animais, o objetivo básico é manter a função de sustentação do tendão rompido, enquanto a função de deslizamento é de importância secundária. A reparação secundária é necessária em animais quando falha a reparação primária, ou não tenha sido tentada e deve ser realizada em duas a quatro semanas após cicatrização da ferida inicial. Ela oferece boa função de sustentação, mas a função deslizante pode ser perdida (KILLINGSWORTH, 1993; BOTTAGISIO e LOVATI, 2017).

Para obter sucesso na tenorrafia é de fundamental importância que se imobilize a articulação tarsocrural por no mínimo 21 dias (RAISER, 2000; BOTTAGISIO e LOVATI, 2017).

Um agravante na recuperação é o tempo necessário para que a cicatrização ocorra e dê sustentação ao membro. Em torno de oito semanas, a resistência do tendão estará aumentada, eventualmente, os fibroblastos tornam-se tenócitos inativos. (OLSSON, 2009). A remodelação pode demorar 112 dias, mas pode tb não ser tempo insuficiente para a completa cicatrização do tendão, podendo levar mais de um ano. Após dois anos, o paciente está totalmente recuperado e embora possa ocorrer aderências no tendão, o animal sustenta seu peso sem dificuldades, restabelecendo suas funções locomotoras (WANG, 1998).

CONCLUSÕES

Independente da técnica de tenorrafia utilizada, associado ou não a enxertos e/ou terapias adjuvantes visam acelerar o processo de cicatrização do tendão calcâneo comum. O que se torna indispensável para obter êxito no procedimento é a técnica cirúrgica atraumática e imobilização resistente da articulação tarsocrural em posição de estação, até que se tenha a cicatrização completa do tendão calcâneo, que pode levar meses ou até anos, com preservação da função de deslizamento, para que o paciente restabeleça suas funções motoras e tenha uma vida normal. As terapias celulares com células progenitoras associadas ou não a uma matriz extracelular colagenosa, de origem mesenquimal pode estimular a reorganização das fibras colágenas além de estimular a diferenciação de células, entretanto também podem desencadear processos inflamatórios tardios. As pesquisas com engenharia tecidual, enxertos e terapia celular apesar de ainda terem pouca aplicação na área veterinária tem se mostrado efetiva quando ao progresso de aceleração e reorganização tissular em tendão.

REFERÊNCIAS

- ALVES, A. L. G.; RODRIGUES, M. A. M.; BORGES, A. S.; NICOLETTI, J. L. M.; THOMASSIAN, A.; HUSSNI, C. A. Influência do fumarato de beta-aminopropionitrila associada ao exercício na cicatrização tendínea equina – avaliação clínica e ultra-sonográfica. **Revista Educação Continuada. CRMV-SP**, São Paulo, v. 4, n. 1, p. 19-27, 2001.
- AOKI, M.; PRUITT, D.L.; KUBOTA, H.; MANSKE, P.R. Effect of suture knots on tensile strenght of repaired canine flexor tendons. **Journal of Hand Surgery**, Edinburgh, v. 20B, n. 1, p. 72-75, Jan., 1995.
- ARON, D. N. Técnicas de reparo de tendões. In: BOJRAB, M. J. **Técnicas atuais em cirurgia de pequenos animais**. 3. ed. São Paulo: Roca, 1996. 516 p.
- ASLAN, H.; KIMELMAN-BLEICH, N.; PELLED, G.; GAZIT, D. Molecular targets for tendon neoformation. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 118, n. 2, p. 439-444, Fev., 2008.
- AUTEFAGE, A. La cicatrizzazione dei tendini e dei ligamenti. **Summa Italia**, v. 16, n.1, p. 29-34, 1999.
- AWAD, H. A.; BOIVIN, G. P.; DRESSLER, M. R.; SMITH, F. N. L.; YOUNG, R. G.; BUTLER, D. L. Repair of patellar tendon injuries using a cell–collagen composite. **Journal of Orthopaedic Research**, New York, v. 21, n. 5, p. 420-431, Set./Out., 2003.
- BADYLAK, S.F.; TULLIUS, R.; KOKINI, K.; SHELBOURNE, K.D.; KLOOTWYK, T.; VOYTIK, S. L.; KRAINE, M.R.; SIMMONS, C. The use of xenogenic small intestinal submucosa as a biomaterial for Achilles tendon repair in a dog model. **Journal Biomedical Materials Research**, Hoboken, v. 29, n. 5, p. 977-985, Set./Out., 1995.
- BAKSH, D.; SONG, L.; TUAN, R.S. Adult mesenchymal stem cells: characterization, differentiation, and application in cell and gene therapy. **Journal of Cell Molecular Medicine**, v. 8, p. 297-301, 2004.
- BARREIRA, A. N. B. **Implante autólogo de células mesenquimais no tratamento de tendinites induzidas em equinos: avaliação clínica, ultra-sonográfica, histopatológica e imunoistoquímica**. 2005. 98 f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Universidade Estadual Paulista, Botucatu.
- BENJAMIN, B R.; BRIAN, B. L.; GUANG Y.; RICHARD, E. D.; VOLKER M.; ROCKY S. T. Braided and Stacked Electrospun Nanofibrous Scaffolds for Tendon and Ligament **Tissue Engineering**. p. 1-47, 2017.
- BENJAMIN, M.; TOUMI, H.; RALPHS, J.R.; BYDDER, G.; BEST, TM.; MILZ, S. Where tendons and ligaments meet bone: attachment sites ('entheses') in relation to exercise and/or mechanical load. **Journal of the Anatomy**, v. 208, p. 471-490, Mar., 2008.
- BENOIT, D. S. W.; DURNEY, A.R.; ANSETH, K.S. Manipulations in hydrogel degradation behavior enhance osteoblast function and mineralized tissue formation. **Tissue Engineering**, New York, v. 12, n. 6, p. 1663–1673, Jun., 2006.
- BI, Y.; EHIRCHIOU, D.; KILTS, T.M.; INKSON, C.A.; EMBREE, M.C.; SONOYAMA, W.; LI, L.; LEET, A.I.; SEO, B.M.; ZHANG, L.; SHI, S.; YOUNG, M.F. Identification of tendon stem/progenitor cells and the role of the extracellular matrix in their niche. **Nature Medicine**, v.1 n.10, p. 1219-27, 2007.
- BIRK, D.E.; ZYCBAND, E.I.; WOODRUFF, S.; WINKELMANN, D.A.; TRELSTAD, R.L. Collagen fibrillogenesis in situ: fibril segments become long fibrils as the developing tendon matures. **Developmental Dynamics**, New York, v. 208, n. 2, p. 291-298, Fev., 1997.
- BLOOMBERG, M. Muscle and tendon In: SLATTER, D.H. **Textbook of Small Animal Surgery**. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 1993. Cap. 146. p. 1996-2000. v. 2.
- BOTTAGISIO, M.; LOVATI, A.B. A review on animal models and treatments for the reconstruction of Achilles and flexor tendons. **Journal Material Science Material Medicine**, Mar; v.28, n.3, p.45, 2017.
- BRADEN, T. D, Fascia lata transplant for repair of chronic Achilles tendon defects. **Journal of the American Animal Hospital Association**, Lakewood, v. 12, n. 5, p. 800-805, Set./Out., 1976.
- CAPLAN, A. I. Mesenchymal stem cells. **Journal Orthopaedic Research**, New York, v. 9, n. 5, p. 641-650, Set./Out., 1991.
- CARDONA, R. O. **Tendão extensor digital comum homólogo conservado em glicerina 98% na ráfia tendínea em pôneis**. Santa Maria, 2006. 14 p. Disponível em: coralx.ufsm.br/eventos/evento.php?id=777. Acesso em: 18 nov 2016
- CHAMBERLAIN, G.; FOX, J.; ASHTON, B.; MIDDLETON, J. Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing. **Stem Cells**, Durham, v. 25, p. 2739-2749, Abr., 2007.
- CHAN, B.P.; CHAN, K.; M.; MAFFULLI, N.; WEE, S.; LEE, K. Effect of basic fibroblast growth factor, An In Vitro Study of Tendon Healing. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, Philadelphia, n. 342, p. 239-247, Dez., 1997.
- CHANG, J.; MOST, D. ; THUNDER, R. ; MEHRARA, B. ; LONGAKER, M.T. ; LINEAWEAVER, W.C. Molecular studies in flexor tendon wound healing: The pole of basic fibroblast growth factor gene expression. **Journal**

- of Hand Surgery**, Edinburgh, v. 23A, n. 6, p. 1052-1058, Nov./Dez., 1998.
- COMARCK, D. H. **Histologia**. 9. ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. p. 209-210.
- COSTA NETO, J. M.; DALECK, C. R.; ALESSI, A. C.; BRACALLI, C.S. com peritônio bovino conservado em glicerina. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 29, n. 4, p. 697-703, Dez., 1999.
- CULAW, E.M.; CLARK, C.H.; MERRILEES, M.J. Connective tissues: Matrix composition and its relevance therapy. **Physical Therapy**, Saltimbre, v. 79, n. 3, p. 308-319, Dez., 1999.
- DA SILVA M, L. et al. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. **Journal of Cell Science**, Cambridge, v. 119, n. 11, p. 204-2213, Ago., 2006.
- DIEBOLD, J. M.; MOLINA, T.; CAMILLERI-BROËT, S.; TOURNEAU, A.; AUDOUIN, J. Bone marrow manifestations of infections and systemic diseases observed in bone marrow trephine biopsy. **Histopathology**, London, v. 37, p. 199-211, Set., 2000.
- DURGAM, S.; STEWART, M. Cellular and Molecular Factors Influencing Tendon Repair. **Tissue Engineering**, p. 1-104, 2017.
- EARLEY, T. D. Tendon disorders. In: BOJRAB, M. J. (Ed.). **Pathophysiology in small animal surgery**. Philadelphia : Lea ; Febiger, 1981. cap. 99. p.851-866.
- ENWEMEKA, C. S.; REDDY, K. The biological effects of laser therapy and other physical modalities on connective tissue repair process. **Laser Therapy**, Los Angeles, v. 12, p. 22-30, Set., 2000.
- ENWEMEKA, C. S.; SPIELHOLZ, N. L. Modulation of tendon growth and regeneration by electrical fields and currents. In: CURRIER, D. P.; NELSON, R. M. **Dynamics of human biological tissue**, Philadelphia: F.A. Davis Company, Cap. 3. p. 231-254, 1992.
- EVANS, H. E., DE LAHUNTA, A. **Miller guia para dissecação do cão**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. 206 p.
- FAGOT-LARGEAULT, A. Embriões, células-tronco e terapias celulares: questões filosóficas e antropológicas. **Estudos Avançados**, São Paulo, v. 18, n. 51, Mar., 2004.
- FERREIRA, R.; SILVA, R.; FOLHA, R. A.C.; POLACOW, M. L. O.; TEODORI, R. M.; PINFILDI, C. E. Achilles tendon vascularization of proximal, medial, and distal portion before and after partial lesion in rats treated with phototherapy. **Photomedicine and Laser Surgery**, v.33, n.12, p. 579-584, 2015.
- FOSSUM, T. W. **Cirurgia de Pequenos Animais**. São Paulo: Roca, 4 ed. 2013. 1775 p
- FREEDMAN, B.R.; JOSHUA, A. G.; SOSLOWSK, Y. L. J. The Achilles tendon: fundamental properties and mechanisms governing healing. **Journal Muscles Ligaments Tendons** v. 4, n.2, p.245-255, 2014.
- GIGANTE, A.; SPECCHIA, N.; RAPALI, S.; DE PALMA, L. Fibrillogenesis in tendon healing on healing on experimental study. **Journal Biology Research**, Thessaloniki, v. 7, n. 8, p. 2003-210, Out., 1996.
- GRONTHOS, S.; ZANNETTINO, A.C.; HAY, S.J.; SHI, S.; GRAVES, S.E.; KORTESIDIS, A.; SIMMONS, P.J. Molecular and cellular characterization of highly purified stromal stem cells derived from human bone marrow. **Journal Cell Science**, Cambridge, v.116, p. 1827-1835, Mar., 2003.
- GUEST, D. J.; SMITH, M.R.; ALLEN, W.R. Monitoring the fate of autologous and allogeneic mesenchymal progenitor cells injected into the superficial digital flexor tendon of horses: preliminary study. **Equine Veterinary Journal**, Cambridge, v. 40, p.178-181, Abr., 2008.
- HADDAD, J. L.; CHAVEZ-ABRAHAM, V.; CARRERA, J.; VILCHIS, J.; SASTRE, N. Microsurgical reconstruction of the Achilles tendon with a fascia lata flap. **Journal Reconstructive Microsurgery**, Washington, v. 13, n.5, p. 309-312, Jan., 1997.
- HAJIPOUR, B.; NAVALI, A.M.; MOHAMMAD, S.A.; MOUSAVI, G.; AKBARI, M.G.; MIYANDOAB, T.M.; ROSHANGAR, L.; SALEH, B.M.; KERMANI, T.A. LALEH, F.M.; GHABILI, M. Phenytoin accelerates tendon healing in a rat model of Achilles tendon rupture. **Bratisl Lek Listy**, v. 117, n.9, p.543-546, 2016.
- HARASEN, G.L.G. Feline cranial cruciate rupture. 17 cases and a review of the literature. **Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology**, v.18, n.4, p.254-257, 2005.
- HARRIS, M. T.; BUTLER, D.L.; BOIVIN, G.P.; FLORER, J.B.; SCHANTZ, E.J.; WENSTRUP, R.J. Mesenchymal stem cells used for rabbit tendon repair can form ectopic bone and express alkaline phosphatase activity in constructs. **Journal of Orthopaedic Research**, New York, v. 22, n. 6, p.991- 998, Nov./Dez., 2004.
- HIRANUMA, K.; SUZUKI, K.; HIRATA, K.; NAKAMURA, H.; HIGASHI, K.; HIRANO, H. Extracellular matrices in peritendinous connective tissue after surgical injury to the chicken flexor tendon. **Archives of Orthopaedic Traumatology and Surgery**, Heidelberg, v. 115, p.63-67, Set., 1996.
- HOLZCHUH, M. P. Emprego experimental do pericárdio de equino conservado em glicerina, na substituição do tendão de Aquiles em coelhos. Aspectos histológicos. **Comunicação Científica Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo**, São Paulo, v. 14, n 1, p. 57, 1990.
- HUANG, H.; ZHAO, X.; CHEN, L.; XU, C.; YAO, X.; LU, Y.; DAI, L.; ZHANG, M.

- Differentiation of human embryonic stem cells into smooth muscle cells in adherent monolayer culture. **Biochemical Biophysical Research Communication**, New York, v. 17, Jan., 2006.
- ISODA, K.; KOJIMA, M.; TAKEDA, M.; HIGASHIYAMA, S.; KAWASE, M.; YAGI, K. Maintenance of hepatocyte functions by coculture with bone marrow stromal cells. **Journal of Bioscience and Bioengineering**, Japan, v. 97, p. 343-346, Out., 2004.
- JIANG, Y.; JAHAGIRDAR, B. N.; REINHARDT, R. L.; SCHWARTZ, R. E.; KEENE, C. D.; ORTIZ-GONZALEZ, X. R.; REYES, M.; LENVIK, T.; LUND, T.; BLACKSTAD, M.; DU, J.; ALDRICH, S.; LISBERG, A.; LOW, W. C.; LARGAESPADA, DAVIDA.; VERFAILLIE, C.M. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. **Nature**, New York, v. 418, p. 41-49, Jul., 2002.
- JOHNSTON, D. E. Tendons, skeletal muscles, and ligaments in health and disease. In: NEWTON, C. D.; NUNAMAKER, D. M. **Textbook of small animal orthopaedics**. Philadelphia: Lippincott, 1985. Cap. 4, p. 65-76.
- JÓZSA, L.; KANNUS, P.; JÄRVINEN, T.A.; BALINT, J.; JÄRVINEN, M. Blood Flow in Rat Gastrocnemius muscle and achilles tendon after achilles tenotomy. **European Surgery Research**, Springer Wien, v.30, n.2, Fev., 1998.
- JUNCOSA-MELVIN, N.; BOIVIN, G. P.; GALLOWAY, M. T.; GOOCH, C.; WEST, J. R.; BUTLER, D. L. Effects of cell to collagen ratio in mesenchymal stem cell-seeded implants on tendon repair biomechanics and histology. **Tissue Engineering**, New York, v. 11, n. 2, p. 441- 448, Mar./Abr., 2005.
- JUNCOSA-MELVIN, N.; BOIVIN, G.P.; GOOCH, C.; GALLOWAY, M.T.; WEST, J.R.; DUNN, M.G.; BUTLER, D.L. The effect of autologous mesenchymal stem cells on the biomechanics and histology of gelcollagen sponge constructs used for rabbit patellar tendon repair. **Tissue Engineering**, New York, v. 12, n. 2, p. 365-369, Fev., 2006.
- JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 487 p.
- KAKAR, S.; KHAN, U.; MCGROUTHER, D. Differential cellular response within the rabbit tendon unit following tendon injury. **Journal of Hand Surgery**, New Jersey, v. 23B, n. 5, p. 627-632, Set./Out., 1998.
- KILLINGSWORTH, C. R. **Repair of injured peripheral nerves, tendons and muscles: Surgical complications and wound healing in the small animal practice**. Philadelphia: Saunders, 1993. Cap. 7. p. 169-202.
- KOBAYASHI, A.; SUGISAKA, M.; TAKEHANA, K.; YAMAGUCHI, M.; ABE, M. Morphological and Histochemical Analysis of a Case of Superficial Digital Flexor Tendon Injury in the Horse. **Journal of Comparative Pathology**, Edinburgh, v. 120, n. 4, p. 403-414, Mai., 1999.
- KOSACHENCO, B. G.; RAISER, A. G.; FIALHO, S. A. G.; SANTOS, M.N. Artrodese de joelho de cães pela fixação externa. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 28, n. 2, p. 271-275, Abr./Jun., 1998.
- KOTTON, D.N.; MA, B.Y.; CARDOSO, W.V.; SANDERSON, E.A.; SUMMER, R.S.; WILLIAMS, M.C.; FINE A. Bone marrow-derived cells as progenitors of ling alveolar epithelium. **Development and Disease**, v. 128, p. 5181-5188, Out., 2001.
- KRAMPERA, M.; PIZZOLO, G.; APRILI, G.; FRANCHINI, M. Mesenchymal stem cells for bone, cartilage, tendon and skeletal muscle repair. **Bone**, Boston, v. 39, n. 4, p. 678-683, Out., 2006.
- KUSCHNER, S. H.; ORLANDO, C.A.; MCKELLOP, H.A.; SARMIENTO, A. Comparison of the healing properties of rabbit achilles tendon injuries at different levels. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, New York, n. 272, p. 268-273, Mai., 1991.
- MACHADO, V. M. V. **Efeito do laser terapia em tendinite induzida experimental no tendão flexor digital superficial em eqüinos: estudos histológico e ultra-sonográfico**. 1999.53 f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu.
- MANSKLE, P.R.; GELBERMAN, R.H.; VANDE BERG, J.S.; LESKER, P.A. Intrinsic flexor-tendon repair: a morphological study *in vitro*. **The Journal Bone and Joint Surgery**, v. 66-A, n. 3, p. 385-389, Mar., 1984.
- MAXWELL, L. Therapeutic Ultrasound: Its Effects on the cellular and molecular mechanisms of inflammation and repair. **Physiotherapy**, New York, v. 78, n. 6, p. 421-425, Fev., 1992.
- McILWRAITH, C. W. Doenças das articulações, tendões, ligamentos e estruturas relacionadas. In: ADAMS, O. R.; STASHAK, T. S. **Claudicação em eqüinos**. São Paulo: Roca, 1994. p. 462-478.
- MEIMANDI-PARIZI, O. A.; MOSHIRI, A. Tendon tissue engineering and its role on healing of the experimentally induced large tendon defect model in rabbits: A comprehensive *in vivo* study. **PLoS One**. v. 8, n.9, p. e73016, 2013.
- MORAES, J. R. E.; HATAKA, A.P.; MORAES, D.; RUAS, F. Efeito da localização do nó de sutura na recuperação morfofuncional do tendão flexor digital profundo do membro torácico do cão após tenorrafia experimental. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 37, n.1, p. 6, Set., 2000.
- NARDI, N. B.; MEIRELLES, L. S.; Mesenchymal stem cells: Isolation *in vitro* expansion and characterization. **Handbook Experimental Pharmacology**. New York, v. 174, p. 249-282,

- 2006.
- NELLAS, Z. J.; LODER, B.G.; WERTHEIMER, S.J. Reconstruction of an Achilles tendon defect utilizing an Achilles tendon allograft. **Journal Foot Ankle Surgery**, Baltimore, v.35, n. 2, p. 144-148, 1996.
- NEURINGER, I. P.; RANDELL, S.H. Stem cells and repair of lung injuries. **Respiratory Research**, New York, v. 5, n.6, 2004.
- OLSSON, D.C. **Transplante de células-tronco com a fração total de células mononucleares autógenas da medula óssea na lesão iatrogênica aguda de tendão calcâneo de cães**. 2009, 106 f. Tese (Doutorado em Cirurgia Experimental) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria.
- OREFFO, R. O. C.; TRIFFITT, J. T. Future potentials for using osteogenic stem cells and biomaterials in orthopedics. **Bone**, New York, v. 25, n. 2, p. 5S-9S, Ago.,1999.
- PACINI, S.; SPINABELLA, S., TROMBI, L.; FAZZI, R.; GALIMBERTI, S., DINI, F.; CARLUCCI, F.; PETRIN, M. Suspension of bone marrow-derived undifferentiated mesenchymal stromal cells for repair of superficial digital flexor tendon in race horses. **Tissue Engineering**, New York, v. 13, n. 12, p. 2949-2955, Dez., 2007.
- PANOSSIAN, V.; LIU, S. H.; LANE, J. M.; FINERMAN, G. A.M. Fibroblast growth factor and epidermal growth factor receptors in ligament healing. **Clinical Orthopaedic**, New York, v. 342, p. 173-80, Dez., 1997.
- PAPLER, P. G. Avaliação numérica das ondulações das fibras colágenas em ligamento patelar humano (tendão patelar). **Revista Brasileira de Ortopedia**, São Paulo, v. 36, n. 8, p. 317-321, Ago.,2001.
- PARIZOTTO, N. A. Utilização da fonoforese em desordens músculo-esquelética: uma meta-análise. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, São Paulo, v. 7, n. 1, p. 40-55, Out. 2003.
- PAYNE, J. T., TOMLINSOM, J. L. Composition, structure, and function of muscle, tendon and ligament. In: BOJRAB, M.J. **Disease mechanisms in small animal surgery**. 2nd ed. Philadelphia: Lea; Febiber, 1993. Cap. 95. p. 656-662.
- PEREIRA, F. E. L. Degenerações. Morte Celular. Alterações do interstício. In: BOGLIOLO, **Patologia**. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. p. 47-81.
- PIERMATTEI, D. L.; FLO, G. L. **Manual de ortopedia e tratamento das fraturas de pequenos animais**. 3. ed. São Paulo: Manole, 1999. 649 p.
- POSTACCHINI, F.; DE MARTINO, C. Regeneration of rabbit calcaneal tendon: maturation of collagen an elastic fibers following partial tenotomy. **Connective Tissue Research**, New York, v. 8, p. 41-47, Jan., 1980.
- RAISER, A. G. GRAÇA, D. L.; PIPPI, N. L.; ZINN L L.; SILVEIRA, D. S.; BORDIN, A. I.; BAIOTTO, G. C.; RIOS, M. V.; SILVEIRA, A. F. Homioimplante ortotópico de tendão calcâneo em cães: conservação, assepsia e implantação. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 31, n. 1, p. 89-94, Jan./Fev., 2001
- RAISER, A. G. **Homioimplante ortotópico de tendão calcâneo comum, conservado em glicerina a 98%, e tratado com radiação laser Arseneto de Gálio, sob dois métodos de imobilização, em cães**. 2000. 88 f. Tese (Doutorado em Cirurgia) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria.
- REDDY, G. K.; ENWEMEKA, C.S.; STEHNO-BITTEL, L. Laser photostimulation of collagen production in healing rabbit Achilles tendons. **Lasers in Surgery and Medicine**, New York, v. 22, p. 281-287, Mai., 1998.
- REED, B.; ZARRO, V. Inflammation and repair in the use of thermal agents. In: MICHLOVITZ, S. L. **Thermal agents in rehabilitation**. 2 ed. Philadelphia: F.A. Davis Company, p. 3-17, 1990.
- REINKE, J. D., KUS, S. P. Achilles mechanism injury in the dog. **Compendium Continuing Education for the Practicing Veterinary**, Trenton, NJ, v. 4, n. 8, p. 639-646, Ago., 1992.
- REYES, M.; DUDEK, A.; JAHAGIRDAR, B.; KOODIE, L.; MARKER, P.H.; VERFAILLIE, C.M. Origin endothelial progenitors in human postnatal bone marrow. **The Journal of Clinical Investigation**, Michigan, v. 109, p. 227-346, Nov., 2002.
- REYNOLDS, N. L.; WORRELL, T. W. Chronic Achilles peritendinitis: etiology pathophysiology and treatment. **Journal of Orthopaedic; Sports Therapy**, Alexandria, v. 13, n. 4, p. 171-176, Abr., 1991.
- REZENDE, C. M. F.; SILVA, M.C.; LARANJEIRA, M.G.; BORGES, A.P.B. Estudo experimental do poliuretano de óleo de mamona (*Ricinus communis*) como substituto parcial do tendão calcâneo comum em coelhos (*Oryctolagus cuniculus*) **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 53, n. 6, p. 695-700, Nov./Dez., 2001.
- RUSSEL, J. E.; MANSKLE, P. R. Collagen synthesis during primate flexor tendon repair in vitro. **Journal of Orthopaedic Research**, New York, v. 8, n. 1, p. 13-20, Jan./Fev., 1990.
- SARTORI FILHO.; GANDOLFI, W.; BANDARRA, E.P. Emprego de membrana biológica (centro frênico) na reparação das lesões tendíneas em coelhos. **Veterinária e Zootecnia**, São Paulo, v. 9, p. 69-77, Jan/Feb., 1997.
- SILVARES, P. R. A. **Enxerto de pericárdio bovino tratado pelo glutaraldeído em tendão calcâneo - Estudo experimental em ratos**. 1990. 91 f., Dissertação (Mestrado em cirurgia experimental) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu.
- SKALEC,A.; PRZYBOROWSKA-ZHALNIAROVICH, P.; JANUS, I.; KIRSTEIN,

- K.; MIESZKOWSKA, M.; ADAMIAK, Z.; CHRÓSZCZ, A.; JANECZEK, M. Ultrasonography and low-field magnetic resonance imaging of the common calcaneal tendon in a rabbit model for tendinopathy research: a descriptive study of normal anatomy. **Journal of Veterinary Sciences**. v. 19, n. 3, p.525–534, 2016.
- SOBANIA, L. C. Lesões dos tendões flexores. In: PARDINI, A.G. J. R. **Traumatismos da Mão**. 2. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1992, 600 p.
- SOKOLSKY-PAPKOV, M. AGASHI, K.; OLAYE, A.; SHAKESHEFF, K.; DOMB, A. J. Polymer carriers for drug delivery in tissue engineering. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 59, n. 4, p. 187-206, Mai., 2007.
- SOMA, C. A.; MANDELBAUM, B. R. Repair of acute achilles tendon ruptures. **Orthopedic Clinics of North America**, Philadelphia, v. 26, n. 2, p. 239-247, Apr./Jun., 1995.
- STAINKI, D.R.; RAISER, A .G.; GRAÇA, D. L.; BECKER, C.; FERNANDEZ, G. M. S.Influência da radiação laser arseneto de gálio (AsGa) sobre a regeneração de nervo periférico após reparação cirúrgica primária. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 47, n. 06, p. 763-771, Nov./Dez., 1995.
- TAKAMURA, M.; YASUDA, T.; NAKANO, .; HIROAKI, S.; NEO, M. The effect of platelet-rich plasma on Achilles tendon healing in a rabbit model. **Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica**. P. 1-8, 2016.
- VOLLWEILER, J. L.; ZIELSKE, S.P.; REESE, J.S.; GERSON, S.L. Hematopoietic stem cell gene therapy:progress toward therapeutic targets. **Bone Marrow Transplantation**. Basingstoke, v. 32, p. 1-7, 2003.
- WANG, D. E. Tendon repair. **Journal of Hand Therapy**, New Jersey, v. 11, n. 2, p. 105-110, Mar., 1998.
- YANG, G.; ROTHRAUFF, B.B.; TUAN, R.S. Tendon and Ligament Regeneration and Repair: Clinical Relevance and Developmental Paradigm. **Birth Defects Research Cell Embryo Today**,National Institute of Health Public Access, p.1-35, 2014.
- ZAGO, M. A.; COVAS, D. T. Pesquisas com células-tronco: aspectos científicos, éticos e sociais. In. SEMINÁRIO DO INSTITUTO FERNANDO HENRIQUE CARDOSO, 2004, São Paulo. Anais... São Paulo: Instituto Fernando Henrique Cardoso, 2004. 32 p.
- ZUK, P.A, ZHU, M.; MIZUNO, H.; HUANG, J.; FUTRELL, J.W.; KATZ, A.J.; BENHAIM, P.; LORENZ, H.P.; HEDRICK, M.H. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. **Tissue Engineering**, New York, v. 7, n. 2, p. 211-228, Mar., 2001.