

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

TERAPÊUTICA PARA LAMINITE EM EQUINOS
EVANDRO MACIEL

Porto Alegre

2018/1

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

TERAPÊUTICA PARA LAMINITE EM EQUINOS

Autor: Evandro Maciel

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

Orientador: Carlos Afonso de Castro
Beck

Porto Alegre

2018/1

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Ezequiel e Lilia Maciel, se não houvesse o esforço deles seria impossível a realização e conclusão do curso.

Ao meu irmão Leonardo.

À Isabela Beltrame, fundamental para a realização deste trabalho, por toda a ajuda, pelo incentivo, apoio e dedicação.

Ao médico veterinário Alexandre Monteverde, por nunca abdicar de ensinar, por me proporcionar o acesso à medicina equina de campo, por ser um grande exemplo profissional, pelo incentivo e dedicação no trabalho com equinos, dedicação com seu estagiário.

Aos meus irmãos e colegas de curso Vanessa, Jéssica, Tainá, Leonardo, Marcos e Carlos, por sempre estarem ao meu lado.

Ao professor André Luiz Rocha, por todos ensinamentos compartilhados mesmo após sua aposentadoria.

Em especial ao professor Carlos Afonso de Castro Beck, por aceitar participar como orientador, por todos os ensinamentos compartilhados, incentivo, dedicação e empenho, mas principalmente, por acreditar na realização deste trabalho.

RESUMO

Na rotina da clínica de equinos, sejam animais de esporte, passeio ou trabalho, as afecções do sistema locomotor se apresentam com enorme frequência. Dentre elas, a laminite equina surge com grande destaque, não apenas pela constância com que ocorre, mas também pelos seus efeitos devastadores. Apesar do esforço do médico veterinário, se torna difícil um bom prognóstico após instalada a doença, pondo fim na vida atlética do animal, e muitas vezes provocando a eutanásia do paciente, por isso a preocupação na prevenção e tratamento precoce da patologia. Fazer a identificação da fase de desenvolvimento em que a patologia se encontra, interpretando os sinais clínicos e comportamentais que o equino apresenta, identificar a possível condição clínica causadora da doença, que pode ocorrer como consequência de uma gama de patologias primárias, é de fundamental importância para proceder com a correta terapia. Buscar melhor manejo e cuidados com o animal que apresentar alguma possível patologia causadora de laminite, para evitar o surgimento da doença, ou reduzir os danos causados por ela para um melhor prognóstico. Inúmeras formas de tratamento estão descritas na literatura, cabe apenas ao médico veterinário fazer a utilização da melhor opção terapêutica para cada caso clínico. O presente estudo tem por objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre as alternativas terapêuticas para laminite em equinos, afim de oferecer maior suporte de informações no tratamento da doença.

Palavras-chave: Equino. Claudicação. Laminite. Tratamento.

ABSTRACT

In equine clinical the affections of the locomotive system has high prevalence, whether in sport, walking or working horses. Among these, the equine laminitis appears with great prominence, not only by the frequency which it occurs, but also by its devastating effects. Despite the effort of the veterinarian, it becomes difficult to have a good prognosis once the disease is establishing, condition that can put an end to the athletic life of the animal and lead to an difficult decision, the patient euthanasia. The severity of the disease is responsible for the concern in they prevention and early treatment. Staging the pathology, interpreting the clinical and behavioral signs that the horse presents, identifying wich possible clinical condition is causing the disease (which may occur as a consequence of a range of primary pathologies) is fundamentally important to proceed with the correct therapy. Seek for better management and care with the animal that presents some possible pathology causing laminitis, avoid the triggers of the disease, or reduce the damage caused by it leads to a better prognosis. There are a lot of different forms of treatment described in the literature, it is up to the veterinarian to choose the best option for each clinical case. This work aims to review the literature on therapeutic alternatives from laminitis in horses, in order to provide more information about the treatment of the disease.

Key-words: Equine. Lameness. Laminitis. Treatment.

LISTA DE SIGLAS, SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

MAPA	Ministério da Agricultura, Pesca e Abastecimento
Kg	Quilograma
Mg	Miligrama
M	Metros
Cm	Centímetros
Bpm	Batimentos por minuto
SID	Uma vez por dia
BID	Duas vezes por dia
TID	Três vezes por dia
VO	Via oral
IV	Intravenoso
LRS	Laminite relacionada a sepsis
LMS	Laminite de membros de suporte
SME	Síndrome metabólica equina
DCE	Doença de Cushing equina
NFκB	Fator nuclear kappa B
PMAPs	Padrão molecular associado a patógenos
PHF	Potomac Horse Fever
SNC	Sistema nervoso central
ASFD	Aparelho suspensor da falange distal
FD	Falange distal
RI	Resistência à insulina
CHOs	Carboidratos solúveis
CLIP	Peptídeo intermediário semelhante à corticotropina
AINE	Anti-inflamatório não esteroide
COX	Ciclooxigenase
PG	Prostaglandina
TX	Tromboxano
5-HT	5-Hidroxitriptamina
5-HT ₂	5-Hidroxitriptamina 2
ET-1	Endotelina-1

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	REVISÃO BIBLIOGRAFICA.....	10
2.1	Aspectos gerais.....	10
2.2	Cuidados relacionados ao manejo do cavalo laminítico	15
2.2.1	Baia de cuidados intensivos	15
2.2.2	Cuidados com nutrição e hidratação	16
2.2.3	Mensuração da dor.....	17
3	TERAPIA MEDICAMENTOSA	21
3.1	Terapias com fármacos anti-inflamatórios	21
3.2	Terapias com fármacos vasoativos.....	24
3.3	Terapias com fármacos para síndrome metabólica equina	27
3.4	Manejo farmacológico para disfunção hipofisária da pars intermedia.....	28
4	CONCLUSÃO	29
	REFERÊNCIAS	29

1 INTRODUÇÃO

Segundo o Ministério da Agricultura (MAPA, 2016), o Brasil possui o maior rebanho de equinos na América Latina e o terceiro maior rebanho mundial, com 5,9 milhões de animais. O Rio Grande do Sul possui a segunda maior concentração de equinos do território nacional, com 535 mil animais, o que propicia uma movimentação financeira de aproximadamente R\$ 7,5 bilhões por ano. O rebanho envolve mais de 30 segmentos, distribuídos entre insumos, criação e destinação final, e compõe a base do chamado Complexo do Agronegócio Cavalo, responsável pela geração de 3,2 milhões de empregos diretos e indiretos.

O cavalo era, originalmente, um animal selvagem, que foi domesticado pelo homem com o intuito de torna-lo um animal de trabalho e auxílio nas guerras que foram ocorrendo ao longo da história. Com o passar do tempo, foi deixando de ser utilizado nas guerras e, gradativamente também passou a ter sua utilização para trabalho reduzida. Nos dias de hoje, cada vez mais tem sido abandonado esse propósito, sendo um animal cada vez mais dedicado às práticas de esporte e lazer em inúmeras disciplinas equestres. Essa nova utilização dada ao animal exige desse uma “performance” perfeita, de modo que consiga responder às condições de treino cada vez mais exigentes, que permitam a obtenção de resultados cada vez mais competitivos (MENDES, 2012).

A clínica de equinos é uma área da medicina veterinária que exige cada vez mais do médico veterinário, pois os cavalos são, cada vez mais, atletas que, mesmo a um nível amador, estão expostos a agressões resultantes do treino e utilização competitiva. Essas agressões podem ser distintas de acordo com a sua área desportiva e intensidade de treino, esforço e manejo. Para que seja prevenida alguma patologia, aumente a longevidade desportiva e a sua qualidade de vida, é de extrema importância que os médicos veterinários tenham ciência dos desafios a que os animais estão sujeitos, para que possam aconselhar os clientes nas melhores práticas para prevenir essas doenças e proceder com um tratamento adequado a cada caso, quando necessário (MENDES, 2012).

As lesões locomotoras são um dos principais motivos de solicitação da medicina veterinária equina, por serem um problema de saúde que afeta todos os cavalos, independentemente da sua idade, gênero, raça ou utilidade (ROSS; DYSON, 2011). A maioria das lesões ocorre nos membros anteriores, e delas, cerca de 95% tem sua origem no carpo ou distalmente a este (STASHAK; ADAMS, 2002).

Poucas doenças trazem maior resposta emocional de proprietários, treinadores, veterinários e ferreiros do que a laminite equina, devido à natureza devastadora da doença, exemplificada pela dor excruciante sofrida por muitos dos animais afetados. Apesar da terapia intensiva, a perda da carreira atlética ou a vida do animal ocorre com elevada frequência. No mundo profissional da medicina veterinária e do ferrageamento, poucos tópicos podem suscitar um argumento mais violento do que a discussão sobre quais tratamentos são os mais eficazes para a laminite. Como na maioria das doenças repletas de controvérsias em medicina equina ou humana (por exemplo, sepsse humana, câncer), o conflito é, muitas vezes, resultado da natureza grave da doença, combinada com a frustração dos profissionais de saúde, confrontados com conhecimento inadequado sobre a patogênese, e, portanto, sobre o tratamento eficaz da doença (BELKNAP; GEOR, 2017).

A laminite é a doença mais grave do casco, e causa alterações patológicas na anatomia que levam à perda devastadora da função do mesmo. A definição mais simples de laminite é: falha na fixação entre a falange distal e a parede interna do casco. Um cavalo tem laminite quando a arquitetura lamelar da parede do casco interior, que normalmente suspende a falange distal da superfície interna do estojo do casco, falha. Sem a falange distal adequadamente presa ao interior do casco, o peso do cavalo e as forças de locomoção dirigem o osso para dentro da cápsula do casco, cortando e danificando artérias e veias, esmagando o cório da sola e da coroa, causando dor incessante e claudicação característica (POLLITT, 2004).

Ao olhar para a literatura nas últimas duas décadas, muitos dos avanços anteriores na investigação científica avançaram, contestando a eficácia das terapias médicas consideradas como padrões de tratamento para a doença. Mais recentemente, entretanto, tornou-se possível aplicar novos conhecimentos de mecanismos fisiopatológicos e ferramentas avançadas de pesquisa para estabelecer novos alvos terapêuticos e avaliar rapidamente novas terapias (BELKNAP; GEOR, 2017).

A laminite equina, por ser uma doença que se manifesta como sequela de distintas condições clínicas como doenças metabólicas, inflamações sistêmicas e sobrecarga de peso nos membros, por tal motivo, sugere-se diferentes abordagens terapêuticas. O presente estudo tem por objetivo fazer uma revisão bibliográfica acerca das terapêuticas utilizadas em casos de laminite equina.

2 REVISÃO BIBLIOGRAFICA

2.1 Aspectos gerais

A laminite equina é uma falha da interdigitação entre as lâminas dérmicas e epidérmicas do dígito que resulta no deslocamento da falange distal dentro da cápsula do casco. O deslocamento da falange distal pode ocorrer como um deslocamento distal simétrico ou “afundamento” da falange, um deslocamento distal assimétrico da falange (medial ou lateral) ou como uma rotação da falange distal afastada da parede do casco dorsal. Tanto o deslocamento distal quanto a rotação podem ocorrer no mesmo cavalo (BAXTER, 2011).

A laminite é dividida em fases de desenvolvimento, agudas e crônicas (HOOD, 1999). A fase de desenvolvimento não está associada a nenhum sinal clínico de laminite, embora os processos que levaram à falência lamelar tenham começado. A fase de desenvolvimento foi definida como o período entre o insulto causal inicial e o primeiro aparecimento de claudicação aguda identificável como laminite (HOOD, 1999).

A fase aguda começa com os primeiros sinais de claudicação e termina após 72 h, ou quando há evidência radiográfica ou física de deslocamento da falange distal (HOOD, 1999). A laminite aguda é caracterizada por claudicação em um ou mais membros, aumento da temperatura do casco e amplitude do pulso digital, e frequentemente uma postura alterada em repouso (YELLE, 1986; BAXTER, 1994; SLOET VAN OLDRUITENBORGH-OOSTERBAAN, 1999; HOOD, 1999). Antes da presença de claudicação evidente na caminhada ou no trote, pode-se notar uma mudança incessante do apoio do peso corporal nos membros anteriores e/ou posteriores. Pode haver dor no teste da pinça de casco, particularmente na região onde se encontra a falange, embora essa resposta seja variável. Também pode haver uma resposta dolorosa à percussão da parede do casco (VAN EPS, 2017).

Após a fase aguda, se o equino não morrer devido ao processo da doença que incita o desenvolvimento de laminite, ele desenvolverá algum grau de afundamento da falange distal para dentro da cápsula do casco, o que caracteriza a laminite crônica. O deslocamento inicial da falange distal dentro da cápsula do casco pode ser detectado com radiografias de boa qualidade. A fase crônica pode durar indefinidamente com sinais clínicos variando de claudicação persistente e leve, dor persistente na região do casco, degeneração adicional dos anexos lamelares, à penetração da sola do casco pela falange distal (POLLITT, 2008). Alguns casos crônicos exibem um mínimo de claudicação, exigindo apenas manutenção rotineira de casco, enquanto outros casos exibem uma dor incessante contínua, evoluindo para eutanásia (HUNT; WHARTON, 2010).

Assim, qualquer cavalo com evidência radiográfica ou física de colapso digital é categoricamente considerado como tendo laminite crônica, independentemente da duração da doença. Alguns pacientes com laminite aguda evoluem direta e relativamente rápido para a fase crônica devido à gravidade dos danos aos tecidos submurais durante as fases de desenvolvimento e aguda. A principal razão para usar o colapso mecânico como critério diferencial é o significado terapêutico que ele exige. A ocorrência de deslocamento rotacional ou lateral da falange distal em relação à parede do casco, são características do colapso mecânico das estruturas do casco, mudando imediatamente o objetivo terapêutico inicialmente direcionado para uma recuperação relativamente rápida e completa do paciente, para de reabilitação. A experiência clínica dita que o cavalo com laminite crônica pode nunca se recuperar totalmente e que, na melhor das hipóteses, os esforços de reabilitação podem exigir anos de cuidados intensivos em vez de meses de cura (HOOD, 1999).

Laminite não é uma doença primária, mas geralmente ocorre como uma seqüela de quatro condições clínicas diferentes, doença associada a sepse/endotoxemia, laminite do membro de suporte (LMS), doença de Cushing em cavalos velhos, ou doença de Cushing equina (DCE), e síndrome metabólica equina (SME), incluindo laminite associada ao pastejo (BAXTER, 2011).

A laminite aguda pode se tornar seqüela para uma ampla gama de causas de sepse equina, incluindo metrite, uveíte anterior, broncopneumonia, pleuropneumonia e numerosas causas de comprometimento gastrointestinal como duodeno-jejunitis, enterocolite, cólica controlada cirurgicamente e sobrecarga de grãos (EADES, 2017). Sepse é definida como infecção com evidência de inflamação sistêmica (ANNANE *et al.*, 2005). Os patógenos desencadeiam eventos intracelulares sequenciais em células do sistema imune, epitélio, endotélio e células neuroendócrinas, causando a produção e liberação de mediadores inflamatórios que podem danificar os tecidos do hospedeiro e, em casos graves, causar falência de órgãos (ANNAN *et al.*, 2005). A laminite pode ser uma manifestação do dano tecidual do hospedeiro pela inflamação sistêmica (BELKNAP *et al.*, 2009), ao contrário dos seres humanos, nos quais uma gama diversificada de patógenos como parasitas, bactérias e vírus podem desencadear danos nos órgãos relacionados à sepse, em equinos está relacionada a uma infecção bacteriana, geralmente com componente Gram-negativo, que resulta em inflamação sistêmica e laminite no cavalo (BELKNAP *et al.*, 2009).

As proteínas de Padrão Molecular Associados a Patógenos (PMAPs), como endotoxinas, estão em maior destaque quando se fala em causas de sepse e laminite equina (BELKNAP *et al.*, 2009), a endotoxemia, embora comumente usada de forma intercambiável

com o termo sepse, é a presença de uma PMAPs na corrente sanguínea que pode estimular cascatas inflamatórias e resultar em sinais clínicos de inflamação sistêmica (LOHMANN; BARTON, 2010). Doenças primárias mais comumente encontradas em casos de Laminite Relacionada a Sepse (LRA), foram as gastrointestinais (SLATER; HOOD; CARTER, 1995), entre elas, duodeno-jejunitis (COHEN *et al.*, 1994), diarreia aguda (COHEN; WOODS, 1999) e cólica cirúrgica (HUNT; EDWARDS; CLARKE, 1986), porém um possível fator na patogênese da laminite são doenças hipoteticamente relacionadas a sinais clínicos devido à resposta inflamatória sistêmica como (BELKNAP; MOORE; CROUSER, 2009), são elas: enterocolite, sobrecarga de grãos, pneumonia intersticial e broncopneumonia, bem como metrite em éguas pós-parto (LOHMANN; BARTON, 2010).

A laminite tem uma alta incidência em uma doença que causa enterocolite, chamada Potomac Horse Fever (PHF) (BERTIN *et al.*, 2013), onde o patógeno causador é um organismo rickettsial sem endotoxina presente. A alta incidência de laminite na PHF sugere que: assim como na lesão de órgãos na sepse humana, outros produtos bacterianos podem ser tão importantes quanto a endotoxina como causadores de sepse e laminite equina; ou a endotoxina (de bactérias Gram-negativas do cólon) é absorvida sistemicamente em casos de PHF devido a lesão da mucosa no intestino grosso afetado (EADES, 2017).

A laminite de membros de suporte (LMS) geralmente é uma seqüela do tratamento de outra condição primária que afeta o membro anterior ou posterior, e resulta em excesso de peso unilateral (BAXTER; MORRISON *et al.*, 2008; VAN EPS; COLLINS; POLLITT, 2010). As condições mais frequentemente associadas à SLL incluem qualquer tipo de fratura completa, sepse de estruturas sinoviais, lesões por ruptura, lacerações de tendão, ferimentos graves e condições neurológicas unilaterais (LEVINE; RICHARDSON, 2007). A laminite do membro suporte difere de outros tipos de laminite porque geralmente ocorre em apenas um pé, e os cavalos que desenvolvem essa complicação geralmente não apresentam as anormalidades sistêmicas observadas com outras formas de laminite (VAN EPS; COLLINS; POLLITT, 2010). Embora a gravidade e a duração da claudicação sejam consideradas fatores de risco, (PELOSO *et al.*, 1996; REDDEN, 2004), o desenvolvimento de LMS ainda é imprevisível, tanto em termos de tempo, quanto em relação a quais casos sucumbirão a ele (e que grau de dor exibida no membro afetado primariamente é necessária para o desenvolvimento da LMS) (RICHARDSON, 2008). A LMS tende a ser comumente associada à falha rápida e grave do aparelho suspensor da falange distal (ASFD), com subsequente deslocamento distal da falange distal (FD) dentro do estojo do casco (VAN EPS; COLLINS; POLLITT, 2010).

Atualmente, a opinião veterinária é dividida quanto ao mecanismo causal preciso que resulta na LMS. Por um lado, sugere-se que as alterações anatômicas e histológicas macroscópicas podem ser consistentes com sobrecarga mecânica direta do ASFD (BELKNAP, 2008), por outro lado, outros sugerem que a perfusão inadequada do tecido lamelar (devido à redução do fluxo sanguíneo digital no membro de suporte associado à cargas compensatórias excessivas e contínuas de peso) é a patogênese mais provável da LMS (REDDEN, 2004; BAXTER; MORRISON, 2008; HOOD, 1999).

O termo síndrome metabólica equina (SME) foi proposto por primeira vez por Philip J. Johnson (JOHNSON, 2002), sendo este conceito se desenvolvido ao longo do tempo. A SME foi descrita recentemente em uma declaração de consenso divulgada pelo Colégio Americano de Medicina Interna Veterinária (FRANK *et al.*, 2010). A SME não é uma entidade específica da doença, mas sim uma síndrome clínica associada à laminite. (TREIBER *et al.*, 2006; CARTER *et al.*, 2009). A adiposidade aumentada, a hiperinsulinemia e a resistência à insulina (RI) são os três principais componentes dessa síndrome, e é difícil separar esses fatores uns dos outros. A hiperinsulinemia é detectada na maioria dos cavalos resistentes à insulina, e os animais afetados são geralmente obesos ou apresentam adiposidade regional. Qualquer um desses fatores pode determinar a suscetibilidade à laminite, mas também é possível que outro fator, ainda não identificado, predisponha os cavalos com SME à laminite (FRANK, 2011).

Embora muito tenha sido escrito sobre associação de laminite com processos inflamatórios, como sobrecarga de carboidratos na dieta e endotoxemia (BELKNAP; MOORE; CROUSER, 2009; BUDAK *et al.*, 2009), existe um crescente reconhecimento de que a maioria dos casos de laminite examinados por veterinários são associados ao pastejo, obesidade e RI (GEOR; FRANK, 2009; PLEASANT; THATCHER, 2009).

A maioria dos cavalos e pôneis com SME é obesa (FRANK, 2011), e esta condição os torna predispostos a laminite. A laminite tipicamente se desenvolve depois do pastejo, sendo chamada de laminite associada ao pastejo (GEOR, 2010). Os episódios de laminite geralmente ocorrem após chuvas fortes e luz do sol abundante, quando as gramíneas aumentam a fotossíntese, crescem e acumulam carboidratos solúveis em água (CHOs) (LONGLAND; BYRD, 2006). Pastar em pastagens que se desenvolveram muito rápido aumenta a ingestão total de energia, ajudando a promover a obesidade, além de aumentar o consumo de CHOs, o que resulta em um aumento das concentrações de insulina em repouso e isso altera as medidas de sensibilidade à insulina e produção pancreáticas (TREIBER *et al.*, 2006; CARTER *et al.*, 2009).

A resistência à insulina é a falha dos tecidos em responder adequadamente à insulina circulante e, assim, controlar a concentração de glicose no sangue. A resistência à insulina pode ser classificada como compensada ou não compensada (DE GRAAF-ROELFSEMA, 2014). Cavalos desenvolvem mais comumente uma RI compensada (DURHAM *et al.*, 2009), que caracteriza um estado em que o pâncreas responde à resistência periférica produzindo mais insulina em combinação com depuração de insulina diminuída, resultando em hiperinsulinemia (DE GRAAF-ROELFSEMA, 2014). A resistência à insulina compensada é uma característica fundamental da fisiopatologia da SME. Cavalos e pôneis afetados demonstram hiperinsulinemia de repouso e/ou o desenvolvimento de respostas hiperinsulinêmicas acentuadas frente a CHOs, descrita como desregulação da insulina (FRANK; TADROS, 2014).

A laminite pode ser vista como a consequência da disfunção vascular da síndrome metabólica no equino (KATZ; BAILEY, 2012). A principal injúria ao casco na SME se dá, provavelmente, devido à alteração na forma e função da vasculatura, em contraste com a laminite secundária a sepse ou endotoxemia, que se dá pela inflamação. A maneira como ocorre a injúria primária não é clara, mas sabe-se que altas concentrações de insulina podem afetar o tônus dos vasos sanguíneos, resultando em um suprimento sanguíneo alterado para o casco (VENUGOPAL *et al.*, 2014, 2011; KEEN *et al.*, 2013). Há também algumas evidências que sugerem que a insulina pode ter um efeito direto sobre as células epidérmicas do tecido lamelar, por vias de sinalização de fator de crescimento semelhante à insulina (DE LAAT *et al.*, 2013). Quando a RI e hiperinsulinemia estão associadas a um quadro de DCE, há um aumento no risco para o desenvolvimento de uma laminite mais grave e um prognóstico desfavorável (MCGOWAN *et al.*, 2010).

Embora a DCE, tenha sido reconhecida por muitos anos, como fator de risco significativo para laminite endocrinopática, o papel do excesso de corticosteróide (cortisol) como causa de laminite associada a DCE está caindo em descrédito, uma vez que a constatação da hipertrofia adrenocortical é um achado inconsistente nesses casos (JOHNSON, 2017; SCHOTT, 2002).

A laminite não se desenvolve em todos os casos de DCE, e é significativamente mais provável nos casos de DCE que também são afetados com RI / hiperinsulinemia (MCGOWAN *et al.*, 2010). Assim, parece que a RI / hiperinsulinemia representa um fator agravante para laminite em casos de DCE. No entanto, atualmente não podemos descartar a possibilidade de que o cortisol elevado e melanocortinas circulantes derivadas da hipófise também contribuam para o risco de laminite em equídeos afetados por DCE. Os corticosteróides

representam um poderoso inibidor da sensibilidade à insulina e promovem a RI/hiperinsulinemia (VEGIOPOULOS; HERZIG, 2007). A secreção aumentada de peptídeo intermediário semelhante à corticotropina (CLIP), um secretagogo de insulina (MARSHALL *et al.*, 1984), pode contribuir ainda mais para a hiperinsulinemia em equídeos afetados por DCE (ORTH *et al.*, 1982; WILSON *et al.*, 1982), aumentando o risco de laminite endocrinopática. Estudos recentes mostraram que, quando independente da SME, a DCE não está necessariamente associada à sensibilidade à insulina prejudicada (MASTRO; ADAMS; URSCHER, 2015). Embora as contribuições fisiopatológicas (desregulação da insulina) para o risco de laminite associadas com DCE e SME sejam distintas daquelas associadas à inflamação sistêmica e endotoxemia, é possível que indivíduos afetados por DCE e SME estejam em maior risco para o desenvolvimento de laminite resultante de em fatores endocrinológicos (por exemplo, doença gastrointestinal) (JOHNSON, 2017).

2.2 Cuidados relacionados ao manejo do cavalo laminítico

O cavalo laminítico em recuperação deve superar muitos desafios. Se um ser humano se encontrasse em uma unidade de tratamento intensivo, ele estaria à mercê dos médicos, cuidadores, cama, alimentação e aparelhos de suporte. Seu conforto físico e a taxa do processo de cura dependeriam inteiramente do acima mencionado, bem como de sua saúde psicológica e sensação de segurança e bem-estar. Este estado de espírito deve servir como ponto de partida ao considerar as necessidades de um animal que é totalmente dependente de um veterinário. Fatores como baia de cuidados intensivos com aparelhos de suporte, nutrição e hidratação, monitoramento do bem-estar físico e também manejo farmacológico são pontos que devem ser observados (FLOYD; TAYLOR, 2017).

2.2.1 Baia de cuidados intensivos

Baias de alojamento para cavalos com laminite devem medir aproximadamente 4,5 m de largura por 6 m de comprimento, devido à dificuldade desses animais se levantarem, uma vez que eles se utilizam do apoio dos membros anteriores para se erguer, cavalos laminíticos também encontram dificuldade ao deitar-se podendo colidir com alguma parede (FLOYD; TAYLOR, 2017).

Anéis de apoio devem ser colocados ao redor da baia, na altura da cabeça do animal, podendo ser usados para ajudar o cavalo que tem dificuldade de se levantar. A iluminação deve ser de boa qualidade para que se possa realizar procedimentos veterinários dentro da baia. Barras de ferro fixadas à parede da baia podem auxiliar no repouso em estação do animal laminítico, podendo descansar os membros afetados sem precisar se deitar. O monitoramento de vídeo da baia é uma boa prática, pois os cavalos tendem a reagir de forma diferente na companhia humana. Monitorar suas atividades quando sozinhos pode denunciar níveis reais de dor, mudanças de atitude, comportamento destrutivo, o que dará aviso antecipado de problemas, como cólica (FLOYD; TAYLOR, 2017).

O cavalo não deve, em momento nenhum, repousar em piso de rígido, principalmente de concreto. A cama utilizada na baia deve ser macia e menos danosa a integridade da pele do animal, diminuindo as lesões de decúbito, cama de maravalha de aproximadamente 25 cm de altura é recomendado (FLOYD; TAYLOR, 2017). Outra alternativa para cavalos com laminte aguda é a utilização de areia seca como cama, com aproximadamente 15,2 cm de altura, podendo se utilizar de palha para tornar a cama mais atrativa para o animal deitar (STASHAK; ADAMS, 2002). Deve-se tomar cuidado com materiais de cama que sejam muito absorventes e acabem se compactando. A palha pode ser utilizada por sobre a cama de maravalha, porém, por ela aderir com facilidade matéria orgânica (como urina e fezes), deve-se ter atenção para que não atraia moscas (FLOYD; TAYLOR, 2017).

2.2.2 Cuidados com nutrição e hidratação

Cavalos com dor podem ter seu gasto energético aumento em quase 200%, e ter sua movimentação prejudicada pela intensa dor nos membros o que interfere na locomoção até o alimento e fonte de água. A água que deve ser fornecida a cada 2 horas. Uma maneira de suprir essa necessidade simultaneamente é embeber uma mistura de polpa de beterraba, pellets de alfafa, uma ração doce rica em proteína ou pellet (ou uma ração rica em proteínas / alta gordura, carboidratos não estruturais moderados, em um cavalo com problemas de SME), sal, óleo de farelo de arroz e melão. Essa mistura irá formar um mingau palatável e de fácil ingestão, tanto para o animal em decúbito esternal quanto em estação. Se o equino encontrar-se com dificuldade de locomoção o alimento deverá ser levado até ele (GRAVES *et al.*, 2005).

2.2.3 Mensuração da dor

Para avaliar a dor causada pela laminite, historicamente se utiliza a escala de Obel (OBEL, 1948). A escala Obel leva em conta a marcha e a vontade de levantar os pés e avançar quando é estimulado. O sistema original de classificação da Obel e as modificações sugeridas para criar subcategorias são fornecidos na Tabela 2.1. Sugere-se que outros parâmetros, como frequência cardíaca, frequência respiratória, posição do membro, posição pélvica e disposição para responder aos estímulos sejam adicionados à escala atual (FLOYD; TAYLOR, 2017).

Tabela 2.1

Graduação de Obel	Escala original	Escala modificada
1	Quando em estação, o cavalo levanta os pés incessantemente, muitas vezes em intervalos de poucos segundos (remo). A um ritmo de caminhada, não mostra claudicação, mas a marcha trotando é curta e firme. Quando o animal está se recuperando, esse estágio é caracterizado pelo último sintoma isolado.	<p>Todos os membros estão em posição vertical normal em todos os momentos, a passada do membro posterior é longa e lisa, pode resistir ou evitar curvas fechadas, pode se auto-iniciar trotando em linhas retas ou grandes círculos. As frequências cardíaca e respiratória em repouso e em recuperação são normais, elevados se ocorrer em agudos.</p> <p>I. Quando oferecida alimentação por trás, o cavalo irá prontamente virar-se e caminhar rapidamente ou trotar em direção ao alimento (ou assustar e trotar).</p> <p>II. Quando oferecida alimentação por trás, o cavalo se vira com relutância e fica de frente para o balde e caminha lentamente em direção ao alimento.</p> <p>III. Quando oferecida alimentação por trás do cavalo não se vira, mas fica em um ponto e vira a cabeça para olhar para trás.</p>

2	<p>O cavalo se move bastante disposto a um ritmo de caminhada, mas a marcha é característica da laminite. Um membro contralateral pode ser levantado sem dificuldade.</p>	<p>Os membros anteriores são mantidos verticais em todos os momentos, membros posteriores perto da posição normal em estação, mas reluta durante a fase anterior da passada quando caminhando, o cavalo pode ou não iniciar livremente o movimento por si só, mas aumenta da claudicação anterior sobre a expectativa de andar a uma curta distância em linha reta, as lesões por decubito são leves, cicatrizadas ou com pele quase intacta, pode haver perda de pêlo. A mudança ocasional da distribuição de peso entre os os membros anteriores é observada. A frequência cardíaca em repouso é inferior a 44 bpm. A frequência respiratória é geralmente normal.</p> <p>I. Quando em pé, inicia movimento de linha reta por conta própria, sem ser estimulado a interagir com o ambiente, a passada do membro posterior é longa.</p> <p>II. Quando em pé, não mostra' resistência ao ser estimulado a começar a andar, mas apenas inicia um passo de cada vez para pastar por conta própria, a cabeça, por uma vista caudal está levemente baixa, aparência visivelmente desajeitada ao membro posterior passo.</p> <p>III. Quando em estação, mostra uma leve resistência quando estimulado a dar os primeiros passos, o comprimento da passada dos membros anteriores</p>
---	---	---

		<p>aumenta à medida que o cavalo se move, os membros posteriores são rebatidos durante a fase anterior da passada, o dorso está levemente arqueado e a inserção da cola contraída, membros posteriores anormais ao passo.</p>
3	<p>O cavalo se move com muita relutância. Resiste fortemente a tentativas de levantar o membro contralateral.</p>	<p>Os membros anteriores são gradualmente ajustados para a posição vertical em estação, os membros posteriores são variáveis em posição em estação. Ao passo, os membros anteriores apoiam primeiro com a sola ou com os quartos, os membros posteriores encurtam a passada e são rapidamente apoiados no solo, encurtando a fase anterior do passo, o dorso está arqueado e a inserção da cola está contraída, membros posteriores com passadas muito irregulares. Lesões de pele pode aparecer por conta de decúbito. Mudança freqüente de peso entre os membros anteriores. A freqüência cardíaca em repouso é de 40 a 60 bpm. A taxa respiratória pode estar elevada.</p> <p>I. Quando deitado, reage rapidamente ao estímulo, traz os membros anteriores para a vertical quase imediatamente ao levantar.</p> <p>II. Quando deitado, levanta-se com algum atraso quando estimulado, traz os membros anteriores para a vertical dentro de 15 segundos.</p>

		<p>III. Quando em decúbito, levanta-se com relutância ou após um período de atraso calculado na introdução de um estímulo (como abrir a porta da baia), traz os membros anteriores para a vertical após 15 segundos ou mais, mantém os membros posteriores marcadamente sob o abdômen.</p>
4	O cavalo não se move sem ser forçado.	<p>Ergue-se do decúbito com grande relutância e exige insistência. Os membros dianteiros estão estendidos quando em estação, os membros posteriores estão bem abaixo do flanco, o dorso está arqueado, marcadas lesões cutâneas por decúbito. O cavalo treme em estação. A frequência cardíaca é > 56 bpm. Taxa respiratória elevada.</p> <p>I. Enquanto em decúbito, come em decúbito esternal, move-se do lateral para o esternal quando estimulado (aproximação ou a porta da baia é aberta).</p> <p>II. Enquanto deitado, come em decúbito esternal, deve ser levemente estimulado fisicamente para mudar o decúbito de lateral para esternal.</p> <p>III. Enquanto em decúbito, come em decúbito lateral, deve ser estimulado de forma incisiva fisicamente para mudar o decúbito de lateral para esternal.</p>

Fonte: (OBEL, 1948; FLOYD; TAYLOR, 2017)

3 TERAPIA MEDICAMENTOSA

3.1 Terapias com fármacos anti-inflamatórios

Tratamentos médicos mais comumente utilizados, como terapia anti-inflamatória, incluem drogas antiinflamatórias não-esteroidais (AINEs), inibidores de citocinas, inibidores, inibidores de neutrófilos e plaquetas, antioxidantes e crioterapia. Se houver inflamação sistêmica contínua, a terapia antiinflamatória deve ser tanto sistêmica quanto voltada ao casco (DIVERS, 2017).

Os passos iniciais na tentativa de prevenir ou controlar a laminite em cavalos com doença inflamatória sistêmica contínua são o tratamento correto da doença primária e o controle da inflamação sistêmica, que são baseados em contenção de sepse (por exemplo, lavagem uterina em casos de metrite séptica) quando apropriado e suporte cardiovascular (por exemplo, cristaloides e colóides). Os tratamentos anti-inflamatórios que são comumente usados em casos inflamação sistêmica e que têm suporte baseado em evidências incluem: plasma hiperimune, flunixin meglumina ou outros AINEs, pentoxifilina, lidocaína e polimixina B (DIVERS, 2017; BASKETT *et al.*, 1997; PEIRÓ *et al.*, 2010), e a crioterapia dos cascos.

Os AINEs são inibidores da ciclooxigenase (COX) que têm propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e antipiréticas, bloqueando principalmente a síntese de prostanóides (prostaglandinas [PGs] e tromboxanos [TXs]). A enzima COX-1 tem sido classicamente considerada uma enzima constitutiva associada à produção de uma variedade de prostanoides citoprotetores, que são importantes para funções fisiológicas normais do sistema gastrointestinal, renal, vascular e do corpo. A enzima COX-2 é mais fortemente regulada, sendo induzida tanto por citocinas pró-inflamatórias quanto por fatores de crescimento envolvida na produção de prostaglandinas, estando também fortemente envolvidas na inflamação, dor e febre (DIVERS, 2017). Assim, uma grande parte da analgesia fornecida pelos AINEs/inibidores COX são pelos efeitos inibitórios do bloqueio da COX-2 na ativação nervosa/transmissão dos próprios nervos sensoriais, pelo fato de bloquear a ação das PGs que estão envolvidas na sensação de dor central, e não apenas da diminuição da inflamação tecidual. Uma inibição de aproximadamente 80% da atividade da COX-2 é necessária para fornecer analgesia consistente em modelos experimentais de dor (DIVERS, 2017; HUNTJENS; DANHOF; DELLA PASQUA, 2005).

A escolha do inibidor da COX mais apropriado para cavalos com laminite deve basear-se no estágio do processo da doença, doenças concomitantes, estudos farmacocinéticos e dinâmicos, segurança, custo e experiências pessoais. Deve-se considerar também a necessidade

de inibir a produção de mediadores inflamatórios sistêmicos em curso (por exemplo, endotoxemia/sepsia), o nível de preocupação com lesões intestinais e renais do inibidor de COX, possíveis vias de administração, se a inibição plaquetária é desejável ou não, que nível de analgesia é necessário e despesas (DIVERS, 2017).

A tabela 4.1 mostra quais AINEs são mais comumente utilizados no tratamento ou prevenção de laminitite.

Medicamento	Via / Dosagem	Seletividade	Vantagens	Desvantagens
Fenilbutazona	IV / VO 2.2 – 4.4 mg/kg BID	Não seletivo	Efetivo em dores musculares, barato	Altos efeitos colaterais gastrointestinais e renais
Flunixin meglumine	IV / VO 0,24 – 1 mg/kg BID ou TID	Não seletivo	Efetivo contra inflamação sistêmica / sepse	Moderados a altos efeitos colaterais gastrointestinais e renais
Meloxicam	IV / VO 0,6 mg/kg SID	Não seletivo	Baixa incidência de efeitos colaterais na dose sugerida	Alto custo da apresentação parenteral
Firocoxibe	IV / VO 0,09 – 0,1 mg/kg SID	Seletivo COX - 2	Baixa incidência de efeitos colaterais	pode exigir ajuste de dose para o tratamento inicial

Fonte: (DIVERS, 2017)

O firocoxibe, um inibidor de COX-2 relativamente novo e altamente seletivo, o que proporciona menor toxicidade entre os AINEs (YAMAGA *et al.*, 2012).

O meloxicam é um fármaco ligeiramente mais seletivo para COX-2 (em relação a COX-1) em ensaios *in vitro* (BERETTA; GARAVAGLIA; CAVALLI, 2005; NOBLE *et al.*, 2012). A droga, na dose de 0,6 mg/kg a cada 24 horas ainda apresenta menos efeitos gastrointestinais deletérios que fenilbutazona e flunixinina (D'ARCY-MOSKWA *et al.*, 2012). O produto oral é acessível e pode, devido à sua relativamente equilibrada inibição da COX1-COX-2, ser um

AINE com razoável eficácia e baixa toxicidade para o tratamento de inflamação sistêmica e laminite (D'ARCY-MOSKWA *et al.*, 2012). Devido à sua maior segurança, tanto o firocoxibe como o meloxicam seriam uma escolha razoável entre os AINEs para o tratamento a longo prazo da laminite, assumindo que o alívio da dor é aceitável e o custo é acessível.

Acredita-se que o melhor e mais consistente AINE para o controle da dor musculoesquelética é o fenilbutazona. Em casos de laminite extremamente dolorosa, é importante administrar, no início do curso da doença, um AINE que forneça um grau adequado de analgesia para o conforto do paciente, não apenas por razões humanitárias, mas para diminuir o possível desenvolvimento de dor neuropática (DRIESSEN; BAUQUIER; ZARUCCO, 2010). Um estudo documentando os alívios da dor sob efeito de fenilbutazona em equinos com laminite crônica mostrou uma melhora gradativa no perfil de distribuição do peso de carga, atingindo um platô entre o terceiro e quarto dia (HOOD, 1995). A fenilbutazona também parece ser mais eficaz que o flunixin meglumine no controle da dor no dígito (BAXTER, 1994), em casos de sinais clínicos de inflamação sistêmica/sepsis, pode-se utilizar uma associação de fenilbutazona com flunixin meglumine em doses reduzidas (DUNKLE *et al.*, 1985; SEMRAD *et al.*, 1987).

O flunixin pode ser um AINE de eleição se existe toxemia sistêmica (evidenciada por febre e neutrófilos tóxicos) em cavalos com laminite ou em risco de laminite. Devido à sua eficácia contra vários sinais clínicos induzidos por endotoxina e mediadores como o TX, e também por seu efeito seletivo maior sobre a inibição do TX do que a fenilbutazona, pode aliviar marginalmente a desregulação plaquetária (mais do que o cetoprofeno ou a fenilbutazona), e pode diminuir a ativação do fator nuclear kappa B (NFκB; uma proteína de transcrição que é rapidamente ativada por produtos bacterianos vários genes inflamatórios) (DIVERS, 2017; MOORE; HARDEE; HARDEE, 1986; JACKMAN *et al.*, 1994). Além disso, mesmo em baixa dose, o flunixin (0,25 mg/kg) pode inibir a produção de TX (vasoconstritor aumentado com endotoxemia que, promove disfunção microvascular e leva a inflamação tecidual) e parcialmente alivia os sinais clínicos associados à endotoxemia (SEMRAD *et al.*, 1987).

O cetoprofeno atua de forma semelhante ao flunixin meglumine e pode ser utilizado de forma intercambiável (MACALLISTER *et al.*, 1993). Na dose de 2,2 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas, tem o poder de reduzir a inflamação de forma mais efetiva quando comparado a fenilbutazona e ao flunixin (MERRIT; MACKAY; BURROW, 1991).

O tipo de AINE e a dose usada para tratar a laminite e/ou diminuir a inflamação sistêmica pode depender da doença primária que causa a inflamação sistêmica. Por exemplo,

cavalos com inflamação sistêmica sem doença intestinal podem ser tratados com doses completas ou reduzidas de um inibidor não seletivo ou mais seletivo de COX-2. No entanto, o uso de AINEs para prevenir ou tratar a laminite em cavalos com colite deve ser mais restrito, devido aos potenciais efeitos adversos dos AINEs no reparo intestinal e à necessidade de administração parenteral nesses casos, sendo o firocoxibe uma boa alternativa nesses casos (DIVERS, 2017).

Para ajudar a proteger contra a lesão intestinal e renal associada a AINEs, pode-se lançar mão de uma alimentação moderada de proteína / baixo carboidrato com adição de óleo de milho e glutamina. O omeprazol (um inibidor da bomba de prótons), pode ser administrado para diminuir o risco de úlceras gástricas (DIVERS, 2017). O misoprostol demonstrou ser eficaz na prevenção de lesões intestinais induzidas por AINEs em humanos e é um inibidor eficaz da secreção de ácido gástrico basal em cavalos (SANGIAH; MACALLISTER; AMOUZADEH, 1989).

Embora a combinação de AINEs possa melhorar a analgesia, geralmente não é recomendada, pois pode aumentar a toxicidade intestinal, como demonstrado em estudo com cavalos hígidos que receberam doses normais de fenilbutazona e flunixin por cinco dias consecutivos (REED *et al.*, 2006).

O clopidogrel pode ser utilizado para promover a inibição plaquetária em casos de inflamação sistêmica (WATTS *et al.*, 2014), a aspirina raramente é utilizada devido ao fato de ter pouca eficácia na inibição da função plaquetária nos casos de endotoxemia/sepsis (CAMBRIDGE *et al.*, 1991).

Inibidores seletivos e não-seletivos de COX-2 e COX-1 podem ter efeito sobre a motilidade intestinal. Os inibidores seletivos da COX-2 podem reduzir algumas formas de motilidade intestinal. Existem relatos de diminuição de motilidade do cólon pela utilização de flunixin (MENOZZI *et al.*, 2009; VAN HOOGMOED; SNYDER; HARMON, 2000).

3.2 Terapias com fármacos vasoativos

Alterações vasculares têm sido observadas tanto nos modelos de sobrecarga de CHO quanto em casos de LRS e, portanto, tem sido sugerido que vasoconstrição ou disfunção podem ocorrer durante o estágio prodrômico da laminite, causando uma diminuição do fluxo sanguíneo para os tecidos lamelares. Durante os estágios iniciais da laminite induzida pela sobrecarga de amido, ocorre um aumento na resistência pós-capilar supostamente causada por venoconstrição

digital, resultando em diminuição do fluxo sanguíneo para as lamelas (ALLEN *et al.*, 1990). Estudos mais recentes de casos de LRS não tem surgido evidência de isquemia dentro dos tecidos lamelares, criando dúvidas sobre se os distúrbios vasculares são realmente um fator primário de iniciação no processo da doença da laminite (LOFTUS *et al.*, 2007). Porém, tanto no modelo de sobrecarga quanto no modelo LRS, um aumento na pressão capilar foi encontrado, o que propôs causar o movimento do fluido transvascular, levando a um aumento da pressão tecidual e formação de edema (EADES; STOKES; MOORE, 2006; EATON *et al.*, 1995).

Vários agentes vasoconstritores que são liberados durante a laminite foram identificados, sendo os mais potentes a serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT), o TX (vasoconstritor muito potente que pode ser liberado na endotoxemia de sepse/endotoxemia associada à casos de LRS), e a endotelina-1 (ET-1). A 5-HT é uma amina vasoativa liberada de plaquetas ativadas durante laminite aguda (BAILEY *et al.*, 2009), e é particularmente um forte causador de venoconstrição no dígito equino (PERONI *et al.*, 2006).

Outros compostos do tipo amina, com ações venoconstritoras semelhantes à 5-HT, também podem ser produzidos por bactérias que colonizam o intestino grosso em resposta a CHOs prontamente fermentáveis (BAILEY *et al.*, 2003), com esses compostos (incluindo tiramina, triptamina e feniletilamina) podem ser absorvidos do intestino grosso para a corrente sanguínea (BOTTEON *et al.*, 2008).

A acetilpromazina (acepromazina) é um derivado da fenotiazina, e seus efeitos sedativos são explicados por suas ações como um antagonista alfa-adrenérgico de curta duração, e suas propriedades vasodilatadoras estão associadas, principalmente, ao bloqueio dos adrenocetores alfa-1 no músculo liso vascular (BAXTER; TACKETT; MOORE, 1989; BOOSMAN; NÉMETH, 1988). Os vasos sanguíneos do dígito equino são extremamente inervados, e possuem muitos adrenocetores alfa-1 e alfa-2 em suas células musculares lisas, ambos mediadores de vasoconstrição (ELLIOTT, 1997; ZERPA *et al.*, 2006). No entanto, a classe de medicamentos à qual a acetilpromazina pertence é relativamente não seletiva em suas ações e, portanto, também há ações significativas em vários outros subtipos de receptores relevantes para a vasoconstrição e também para a laminite (BAILEY; EADES, 2016). A serotonina pode ter significância na laminite equina, porque é liberada das plaquetas ativadas durante o estágio prodromico inicial (BAILEY *et al.*, 2009). Além disso, como já mencionado, vários compostos produzidos por bactérias no intestino grosso dos equinos em resposta a sobre carga de CHOs também podem causar vasoconstrição por meio desses receptores alfa-adrenérgicos e serotoninérgicos (BAILEY *et al.*, 2004; ELLIOTT; BERHANE; BAILEY, 2003). Em um

estudo de casos de laminite, foi relatada uma associação um tanto fraca entre o uso de acepromazina e a sobrevivência dos animais (MENZIES-GOW *et al.*, 2010).

Em um estudo recente, em que cateteres foram colocados na derme lamelar para obter líquido intersticial para avaliar a concentração de metabólitos e a depuração de ureia (como um indicador do fluxo sanguíneo na microvasculatura lamelar), a administração de acepromazina não alterou o fluxo sanguíneo lamelar (MEDINA-TORRES *et al.*, 2016). Foi demonstrado que os efeitos vasodilatadores são muito fracos em baixas doses e com efeitos sedativos mínimos (LEISE *et al.*, 2007). Portanto, pode ser possível aumentar ligeiramente o fluxo sanguíneo digital (da capacitância de grandes vasos) com acepromazina, sem melhorar o fluxo sanguíneo para as lamelas (BAILEY; EADES, 2016).

A fenoxibenzamina é outro derivado da fenotiazina, sendo também um antagonista dos adrenoreceptores alfa-1, atuando no sistema nervoso central (SNC) e também localmente no músculo liso da vasculatura periférica, incluindo a do dígito (BOOSMAN; NÉMETH, 1988; BAXTER *et al.*, 1989). A principal diferença na farmacologia deste composto, no entanto, é que ele se liga irreversivelmente e alquila os receptores, produzindo efeitos muito mais duradouros (SALLÉS *et al.*, 1994).

Em um estudo inicial, foi relatado que a fenoxibenzamina reduz a gravidade da laminite induzida por sobre carga de CHO e previne a rotação da falange distal em um grupo de sete cavalos (HOOD; STEPHENS; BOWEN, 1982), infelizmente, no entanto, não houve nenhum grupo de controle (isto é, um grupo que recebeu sobre carga de CHO mas não fenoxibenzamina) com o qual comparar os resultados dos animais tratados com fenoxibenzamina.

A domperidona é um derivado de benzimidazole, e a principal diferença entre os efeitos clínicos da domperidona e das fenotiazinas, acepromazina e fenoxibenzamina seria a falta de efeitos sedativos com a domperidona (BAILEY; EADES, 2016). A domperidona também é conhecida como um antagonista do receptor de dopamina D2, embora não pareça que os receptores D2 estejam presentes nos vasos sanguíneos equinos. Bailey (2016), após estudos *in vitro* com vasos digitais de equinos, demonstrou que pode ocorrer inibição das contrações vasculares decorrentes de estímulo de adrenoreceptores alfa-1 e receptores 5-HT2, embora ainda não existam experimentos *in vivo* que comprovem. *In vivo*, a domperidona intravenosa aumentou significativamente o fluxo sanguíneo microvascular lamelar digital em cavalos normais, medido com a fluxometria por Doppler (CASTRO *et al.*, 2010).

A pentoxifilina tem propriedades que melhoram a flexibilidade e a deformabilidade dos eritrócitos, alterando a viscosidade do sangue, melhorando a circulação e distribuição de oxigênio (PERRI *et al.*, 1978). A pentoxifilina aumentou a filtrabilidade dos glóbulos

vermelhos em cavalos, um efeito que pode se dever ao aumento da deformabilidade de hemácias (WEISS; EVANSON; GEOR, 1994).

Pentoxifilina (8,5 mg/kg, intravenosa em intervalos de 12 horas) também reduziu a gravidade da claudicação em cavalos com laminite induzida por sobrecarga de amido de milho (FUGLER *et al.*, 2010). Há também evidências substanciais sugerindo que a pentoxifilina reduz as concentrações de glicose no sangue após a indução do diabetes em ratos, melhorando a sensibilidade do receptor de insulina (GARCIA *et al.*, 2014), o que tornaria um potencial agente terapêutico para laminite associada à doença metabólica (BAILEY; EADES, 2016). Em um estudo com dosagens 4,4mg/kg por via oral, a cada 8 horas, demonstrou que não houve aumento mensurável no fluxo sanguíneo laminar ou digital palmar de equinos hípidos (INGLE-FEHR; BAXTER, 1999).

Um estudo avaliando os efeitos da hipotermia digital (crioterapia), sobre o desenvolvimento de LRS mostrou que o resfriamento contínuo de um único membro durante a fase de desenvolvimento reduziu drasticamente, tanto a gravidade dos sinais clínicos de claudicação, quanto a gravidade da lesão lamelar (EPS; POLLITT, 2010). Outro estudo demonstrou que a hipotermia digital dos quatro membros resultou em uma gravidade reduzida da claudicação e lesão lamelar avaliada quatro dias após o resfriamento cessar, e apontou também o efeito profilático da hipotermia digital não apenas adia o aparecimento da patologia da laminite, mas tem um efeito protetor duradouro (VAN EPS; POLLITT, 2009).

Pesquisadores comprovaram que a utilização de crioterapia digital durante a fase de desenvolvimento de laminite por sobrecarga de CHOs previne o aumento da temperatura do casco, proveniente da vasodilatação digital, levando a crer que a diminuição da temperatura no dígito pode ter funções protetoras (POLLITT; DAVIES, 1998).

Através de uma série retrospectiva multicêntrica de 130 casos de colite, com uma incidência geral de laminite aguda de 21%, demonstrou que cavalos tratados com hipotermia digital tem uma chance 10 vezes menor de desenvolver laminite em comparação com cavalos que não tiveram utilização do tratamento, apontando que o resfriamento profilático é eficaz na prevenção contra a laminite em casos clínicos de colite (KULLMANN *et al.*, 2014).

3.3 Terapias com fármacos para síndrome metabólica equina

Os potenciais alvos para intervenções terapêuticas estão relacionados com mau manejo da dieta tanto em questão de qualidade quanto a quantidade, obesidade, condicionamento

aeróbico e desregulação da insulina. Embora apresentadas as opções para o tratamento farmacológico da SME, esses tratamentos nunca devem ser considerados substitutos do bom manejo com os animais, deverão ser associados, as boas práticas e terapêutica, apenas quando necessária (DURHAM, 2016).

A L-tiroxina leva à lipólise e à mobilização de depósitos adiposos devido ao aumento da taxa metabólica basal. Quando em associação com a perda de peso, a L-tiroxina pode levar a uma ligeira diminuição das concentrações séricas de insulina e a quase duplicar a sensibilidade à insulina (FRANK; ELLIOTT; BOSTON, 2008). O uso de L-tiroxina em casos de SME é recomendado juntamente com a restrição alimentar, não apenas para aumentar o efeito sobre a perda de peso, mas também para evitar os possíveis efeitos adversos do aumento do apetite durante o tratamento (FRANK, 2011).

A metformina, tornou-se a base da terapia medicamentosa para pacientes humanos com a síndrome metabólica (NATHAN *et al.*, 2009). Em um estudo avaliando do uso de metformina em equinos e pôneis propensos à laminite, observou-se um efeito hipoglicêmico levemente agudo após a utilização de metformina com uma diminuição aproximada de 10% da glicose plasmática três horas após a administração do fármaco (DURHAM; RENDLE; NEWTON, 2008). Em um estudo adicional, confirmou-se recentemente uma moderação significativa de hiperglicemia e hiperinsulinemia em equinos quando a metformina foi administrada antes da administração oral de glicose (RENDLE *et al.*, 2013). Este efeito foi encontrado em cavalos normais, cavalos com resistência à insulina induzida pela dexametasona e em equinos com resistência à insulina que ocorre naturalmente. Assim, há evidências acumuladas de que a metformina diminui a absorção de glicose entérica e a subsequente insulinemia em cavalos e em outras espécies (DURHAM, 2016).

3.4 Manejo farmacológico para disfunção hipofisária da pars intermedia

O uso clínico de mesilato de pergolida para tratar disfunção hipofisária da pars intermedia/DCE tem sido relatado desde a década de 1990 (MCFARLANE; JOHNSON; SCHOTT, 2016). A eficácia do pergolida manufaturado (em oposição ao composto) em equinos com DCE foi demonstrada em um estudo de campo aberto de eficácia clínica de 122 equídeos com achados de exame físico e resultados de testes endócrinos positivos. O sucesso do tratamento após 180 dias foi definido como normalização dos resultados do teste de supressão com dexametasona ou diminuição da concentração plasmática do hormônio

adrenocorticotrófico em 50% e melhora nos sinais clínicos. No total, 76% dos equídeos foram sucessos do tratamento (MCFARLANE; JOHNSON; SCHOTT, 2016).

O evento adverso mais comumente relatado foi inapetência transitória que foi observada em um terço dos casos, principalmente durante os primeiros 30 dias de tratamento, e também alguns animais foram diagnosticados com laminite (MCFARLANE; JOHNSON; SCHOTT, 2016). O que demonstra que o fármaco não previne o aparecimento da doença.

A ciproheptadina tem sido sugerida como um fármaco de segunda linha, usada em combinação com pergolida quando doses máximas toleradas de pergolida sozinhas são insuficientes para resolver os sinais clínicos (MCFARLANE; JOHNSON; SCHOTT, 2016), uma vez que alguns estudos demonstram pouca eficácia deciproheptadina no tratamento da DCE quando em monoterapia (PERKINS *et al.*, 2010; DONALDSON *et al.*, 2002).

4 CONCLUSÃO

A partir da literatura estudada, podemos perceber que a intervenção terapêutica precoce se mostra de extrema importância quando se fala em laminite equina. Identificar as possíveis causas e lançar mão do procedimento ou alternativa medicamentosa correta para prevenir ou amenizar os danos causados pela doença. É indispensável a atualização constante do médico veterinário buscando a melhor escolha terapêutica sempre em concordância com as peculiaridades de cada caso.

A descoberta precoce da doença nem sempre é fácil. No entanto, conhecer quais condições clínicas que podem predispor os equinos à laminite é de grande valia, não apenas para um prognóstico mais favorável e retorno as atividades normais, mas também para proporcionar uma melhor qualidade de vida ao animal.

Fica evidente que novos estudos ainda são necessários, tanto em relação a fisiopatologia da laminite equina, quanto em terapias específicas para cada forma de laminite, para que o médico veterinário tenha a capacidade de oferecer o tratamento terapêutico mais adequado e eficaz para cada paciente.

REFERÊNCIAS

Disponível em: <<http://www.agricultura.gov.br/animal/especies/equideos>>. Acesso em: 11 abril. 2018.

ALLEN, D. *et al.* Evaluation of equine digital Starling forces and hemodynamics during early laminitis. **American Journal of Veterinary Research**, v. 51, n. 12, p. 1930–1934, dez. 1990.

ANNANE, D.; BELLISSANT, E.; CAVAILLON, J.-M. Septic shock. **The Lancet**, v. 365, n. 9453, p. 63–78, jan. 2005.

BAILEY, S. R.; EADES, S. C. Vasoactive Drug Therapy. In: BELKNAP, J. K.; GEOR, R. J. **Equine Laminitis**. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2016. p. 284–290.

BAILEY, S. R. *et al.* Identification of Equine Cecal Bacteria Producing Amines in an In Vitro Model of Carbohydrate Overload. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 69, n. 4, p. 2087–2093, 1 abr. 2003.

BAILEY, S. R. *et al.* Plasma concentrations of endotoxin and platelet activation in the developmental stage of oligofructose-induced laminitis. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 129, n. 3–4, p. 167–173, jun. 2009.

BAILEY, S. R. *et al.* The effects of vasoactive amines found in the equine hindgut on digital blood flow in the normal horse. **Equine Veterinary Journal**, v. 36, n. 3, p. 267–272, abr. 2004.

BASKETT, A. *et al.* Effect of pentoxifylline, flunixin meglumine, and their combination on a model of endotoxemia in horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 58, n. 11, p. 1291–1299, nov. 1997.

BAXTER, G. M. Acute Laminitis. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 10, n. 3, p. 627–642, dez. 1994

BAXTER, G. M. *et al.* In vitro reactivity of digital arteries and veins to vasoconstrictive mediators in healthy horses and in horses with early laminitis. **American Journal of Veterinary Research**, v. 50, n. 4, p. 508–517, abr. 1989.

BAXTER, G. M. **Manual of equine lameness**. Ames, Iowa: Wiley-Blackwell, 2011.

BAXTER, G. M.; MORRISON, S. Complications of Unilateral Weight Bearing. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 24, n. 3, p. 621–642, dez. 2008.

BAXTER, G. M.; STASHAK, T. S.; BELKNAP, J. K.; PARKS, A. Lameness in the Extremities. In: Baxter, Gary M. **Adams and Stashak's lameness in horses**, Ames, Iowa: John Wiley & Sons, Inc. Wiley-Blackwell, 2011. p. 475 - 555.

BAXTER, G. M.; TACKETT, R. L.; MOORE, J. N. Reactivity of Equine Palmar Digital Arteries and Veins to Vasodilating Agents. **Veterinary Surgery**, v. 18, n. 3, p. 221–226, maio 1989.

BELKNAP, J. K.; GEOR, R. J. **Equine laminitis**. Ames, Iowa: John Wiley & Sons, Inc. Wiley-Blackwell, 2017.

BELKNAP, J. K.; MOORE, J. N.; CROUSER, E. C. Sepsis—From human organ failure to lamellar failure. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 129, n. 3–4, p. 155–157, jun. 2009.

BELKNAP, J.K. Pathogenesis of laminitis. In: ROBINSON, N. E., SPRAYBARRY, K., A. **Current therapy in equine medicine. 6th edition**. Philadelphia: Saunders, 2008. p. 541–543.

BERTIN, F. R. *et al.* Clinical and Clinicopathological Factors Associated with Survival in 44 Horses with Equine Neorickettsiosis (Potomac Horse Fever). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, n. 6, p. 1528–1534, nov. 2013.

BERETTA, C.; GARAVAGLIA, G.; CAVALLI, M. COX-1 and COX-2 inhibition in horse blood by phenylbutazone, flunixin, carprofen and meloxicam: An in vitro analysis. **Pharmacological Research**, v. 52, n. 4, p. 302–306, out. 2005.

BOOSMAN, R.; NÉMETH, F. Pathogenesis and drug therapy of acute laminitis in horses: a literature review. **Tijdschrift Voor Diergeneeskunde**, v. 113, n. 22, p. 1237–1246, 15 nov. 1988.

BOTTEON, P. T. L. *et al.* Concentrações plasmáticas de triptamina, tiramina e feniletilamina em eqüinos sob efeitos de sobrecarga de carboidratos e antiinflamatórios não esteroidais. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 28, n. 6, p. 299–302, jun. 2008.

BUDAK, M. T. *et al.* Gene expression in the lamellar dermis–epidermis during the developmental phase of carbohydrate overload-induced laminitis in the horse. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 131, n. 1–2, p. 86–96, set. 2009.

CAMBRIDGE, H. *et al.* Antithrombotic actions of aspirin in the horse. **Equine Veterinary Journal**, v. 23, n. 2, p. 123–127, mar. 1991.

CARTER, R. A. *et al.* Prediction of incipient pasture-associated laminitis from hyperinsulinaemia, hyperleptinaemia and generalised and localised obesity in a cohort of ponies. **Equine Veterinary Journal**, v. 41, n. 2, p. 171–178, fev. 2009.

CASTRO, J. R. *et al.* Effects of domperidone on digital lamellar microvascular blood flow in clinically normal adult horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 71, n. 3, p. 281–287, mar. 2010.

COHEN, N. D. *et al.* Prevalence and factors associated with development of laminitis in horses with duodenitis/proximal jejunitis: 33 cases (1985-1991). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 204, n. 2, p. 250–254, 15 jan. 1994.

COHEN, N. D.; WOODS, A. M. Characteristics and risk factors for failure of horses with acute diarrhea to survive: 122 cases (1990-1996). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 214, n. 3, p. 382–390, 1 fev. 1999.

COSTA, M. H. **Incidência de lesões locomotoras no cavalo, diagnosticadas por raio-x**. Master's Thesis—[s.l.: s.n.].

- D'ARCY-MOSKWA, E. *et al.* Effects of Meloxicam and Phenylbutazone on Equine Gastric Mucosal Permeability. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 26, n. 6, p. 1494–1499, nov. 2012.
- DE GRAAF-ROELFSEMA, E. Glucose homeostasis and the enteroinsular axis in the horse: A possible role in equine metabolic syndrome. **The Veterinary Journal**, v. 199, n. 1, p. 11–18, jan. 2014.
- DE LAAT, M. A. *et al.* A potential role for lamellar insulin-like growth factor-1 receptor in the pathogenesis of hyperinsulinaemic laminitis. **The Veterinary Journal**, v. 197, n. 2, p. 302–306, ago. 2013.
- DIVERS, T. J. Common Therapies: Anti-Inflammatory Therapy. In: BELKNAP, J. K.; GEOR, R. J. **Equine laminitis**. Ames, Iowa: John Wiley & Sons, Inc. Wiley-Blackwell, 2017, p. 277-283.
- DONALDSON, M. T. *et al.* Treatment with Pergolide or Cyproheptadine of Pituitary Pars Intermedia Dysfunction (Equine Cushing's Disease). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 16, n. 6, p. 742–746, nov. 2002.
- DRIESSEN, B.; BAUQUIER, S. H.; ZARUCCO, L. Neuropathic Pain Management in Chronic Laminitis. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 26, n. 2, p. 315–337, ago. 2010.
- DUNKLE, N. J. *et al.* Effects of flunixin meglumine on blood pressure and fluid compartment volume changes in ponies given endotoxin. **American Journal of Veterinary Research**, v. 46, n. 7, p. 1540–1544, jul. 1985.
- DURHAM, A. E. Equine Metabolic Syndrome. In: BELKNAP, J. K.; GEOR, R. J. **Equine Laminitis**. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2016. p. 329–333.
- DURHAM, A. E. *et al.* Type 2 diabetes mellitus with pancreatic β cell dysfunction in 3 horses confirmed with minimal model analysis. **Equine Veterinary Journal**, v. 41, n. 9, p. 924–929, dez. 2009.
- DURHAM, A. E.; RENDLE, D. I.; NEWTON, J. R. The effect of metformin on measurements of insulin sensitivity and β cell response in 18 horses and ponies with insulin resistance. **Equine Veterinary Journal**, v. 40, n. 5, p. 493–500, jul. 2008.
- EADES, S. C.; STOKES, A. M.; MOORE, R. M. Effects of an endothelin receptor antagonist and nitroglycerin on digital vascular function in horses during the prodromal stages of carbohydrate overload-induced laminitis. **American Journal of Veterinary Research**, v. 67, n. 7, p. 1204–1211, jul. 2006.
- EADES, S. C. Sepsis-related laminitis. In: BELKNAP, J. K.; GEOR, R. J. (EDS.). **Equine laminitis**. Ames, Iowa: John Wiley & Sons, Inc. Wiley-Blackwell, 2017. p. 436.
- EATON, S. A. *et al.* Digital Starling forces and hemodynamics during early laminitis induced by an aqueous extract of black walnut (*Juglans nigra*) in horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 56, n. 10, p. 1338–1344, out. 1995.

- ELLIOTT, J. Alpha-adrenoceptors in equine digital veins: Evidence for the presence of both alpha1 and alpha2-receptors mediating vasoconstriction. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 20, n. 4, p. 308–317, ago. 1997.
- ELLIOTT, J.; BERHANE, Y.; BAILEY, S. R. Effects of monoamines formed in the cecum of horses on equine digital blood vessels and platelets. **American Journal of Veterinary Research**, v. 64, n. 9, p. 1124–1131, set. 2003.
- FLOYD, A. E.; TAYLOR, D. R. General Supportive Care for the Laminitis Case. In: BELKNAP, J. K.; GEOR, R. J. **Equine Laminitis**. Ames, Iowa: John Wiley & Sons, Inc. Wiley-Blackwell, 2017. p. 267-276.
- FRANK, N.; ELLIOTT, S. B.; BOSTON, R. C. Effects of long-term oral administration of levothyroxine sodium on glucose dynamics in healthy adult horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 69, n. 1, p. 76–81, jan. 2008.
- FRANK, N. Equine Metabolic Syndrome. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 27, n. 1, p. 73–92, abr. 2011.
- FRANK, N. *et al.* Equine Metabolic Syndrome: Equine Metabolic Syndrome. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, n. 3, p. 467–475, 2 abr. 2010.
- FRANK, N.; TADROS, E. M. Insulin dysregulation: Insulin dysregulation. **Equine Veterinary Journal**, v. 46, n. 1, p. 103–112, jan. 2014.
- FUGLER, L. A. *et al.* Clinical and matrix metalloproteinase inhibitory effects of pentoxifylline on carbohydrate overload laminitis: preliminary results. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 30, n. 2, p. 106–107, 2010.
- GARCIA, F. A. O. *et al.* Pentoxifylline decreases glycemia levels and TNF-alpha, iNOS and COX-2 expressions in diabetic rat pancreas. **SpringerPlus**, v. 3, n. 1, p. 283, 2014.
- GEOR, R. J. Current Concepts on the Pathophysiology of Pasture-Associated Laminitis. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 26, n. 2, p. 265–276, ago. 2010.
- GRAVES, C. *et al.* Caloric requirements in patients with necrotizing fasciitis. **Burns**, v. 31, n. 1, p. 55–59, fev. 2005.
- HOOD, D.M. **Endotoxemia as a direct cause of laminitis**. In: Proceedings of the American Association of Equine Practitioners 41st Annual Meeting, Lexington, KY, 1995.
- HOOD, D. M. Laminitis in the Horse. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 15, n. 2, p. 287–294, ago. 1999.
- HOOD, D. M. The pathophysiology of developmental and acute laminitis. **The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice**, v. 15, n. 2, p. 321–343, ago. 1999.

HOOD, D. M.; STEPHENS, K. A.; BOWEN, M. J. Phenoxybenzamine for the treatment of severe nonresponsive diarrhea in the horse. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 180, n. 7, p. 758–762, 1 abr. 1982.

HUNT, J. M.; EDWARDS, G. B.; CLARKE, K. W. Incidence, diagnosis and treatment of postoperative complications in colic cases. **Equine Veterinary Journal**, v. 18, n. 4, p. 264–270, jul. 1986.

HUNT, R. J.; WHARTON, R. E. Clinical Presentation, Diagnosis, and Prognosis of Chronic Laminitis in North America. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 26, n. 1, p. 141–153, abr. 2010.

HUNTJENS, D. R. H.; DANHOF, M.; DELLA PASQUA, O. E. Pharmacokinetic–pharmacodynamic correlations and biomarkers in the development of COX-2 inhibitors. **Rheumatology**, v. 44, n. 7, p. 846–859, 1 jul. 2005.

INGLE-FEHR, J. E.; BAXTER, G. M. The Effect of Oral Isoxsuprine and Pentoxifylline on Digital and Laminar Blood Flow in Healthy Horses. **Veterinary Surgery**, v. 28, n. 3, p. 154–160, maio 1999.

JOHNSON, P. J. Laminitis in Pituitary Pars Intermedia Dysfunction. In: BELKNAP, J. K.; GEOR, R. J. **Equine Laminitis**, Ames, Iowa: John Wiley & Sons, Inc. Wiley-Blackwell, 2017. p. 204-209, 2016.

JOHNSON, P. J. The equine metabolic syndrome: peripheral Cushing's syndrome. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 18, n. 2, p. 271-293, 2002.

KATZ, L. M.; BAILEY, S. R. A review of recent advances and current hypotheses on the pathogenesis of acute laminitis: The pathogenesis of equine acute laminitis. **Equine Veterinary Journal**, v. 44, n. 6, p. 752–761, nov. 2012.

KEEN, J. A. *et al.* Short-term incubation of equine lamellar veins with cortisol and insulin alters contractility *in vitro* : possible implications for the pathogenesis of equine laminitis. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 36, n. 4, p. 382–388, ago. 2013.

KULLMANN, A. *et al.* Prophylactic digital cryotherapy is associated with decreased incidence of laminitis in horses diagnosed with colitis: Prophylactic digital cryotherapy decreases incidence of laminitis. **Equine Veterinary Journal**, v. 46, n. 5, p. 554–559, set. 2014.

LEISE, B. S. *et al.* Effects of Intramuscular Administration of Acepromazine on Palmar Digital Blood Flow, Palmar Digital Arterial Pressure, Transverse Facial Arterial Pressure, and Packed Cell Volume in Clinically Healthy, Conscious Horses: EFFECTS OF INTRAMUSCULAR ACEPROMAZINE ON HEMODYNAMIC VARIABLES IN HORSES. **Veterinary Surgery**, v. 36, n. 8, p. 717–723, 6 dez. 2007.

LEVINE, D. G.; RICHARDSON, D. W. Clinical use of the locking compression plate (LCP) in horses: a retrospective study of 31 cases (2004-2006). **Equine Veterinary Journal**, v. 39, n. 5, p. 401–406, set. 2007.

LOHMANN, K. L.; BARTON, M. H. Endotoxemia, in **Equine Internal Medicine** (eds S.M. Reed, W.M. Bayly, and D.C. Sellon), Saunders Elsevier, St Louis, 2010 p. 807–823.

LOFTUS, J. P. *et al.* Laminar xanthine oxidase, superoxide dismutase and catalase activities in the prodromal stage of black-walnut induced equine laminitis. **Equine Veterinary Journal**, v. 39, n. 1, p. 48–53, jan. 2007.

LONGLAND, A. C.; BYRD, B. M. Pasture Nonstructural Carbohydrates and Equine Laminitis. **The Journal of Nutrition**, v. 136, n. 7, p. 2099S-2102S, 1 jul. 2006.

MACALLISTER, C. G. *et al.* Comparison of adverse effects of phenylbutazone, flunixin meglumine, and ketoprofen in horses. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 202, n. 1, p. 71–77, 1 jan. 1993.

MARSHALL, J. B. *et al.* Effect of corticotropin-like intermediate lobe peptide on pancreatic exocrine function in isolated rat pancreatic lobules. **Journal of Clinical Investigation**, v. 74, n. 5, p. 1886–1889, 1 nov. 1984.

MASTRO, L. M.; ADAMS, A. A.; URSCHER, K. L. Pituitary pars intermedia dysfunction does not necessarily impair insulin sensitivity in old horses. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 50, p. 14–25, jan. 2015.

MCFARLANE, D.; JOHNSON, P. J.; SCHOTT, H. C. Pituitary Pars Intermedia Dysfunction. In: BELKNAP, J. K.; GEOR, R. J. (Eds.). **Equine Laminitis**. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2016. p. 334–340.

MCGOWAN, C. M. *et al.* Serum insulin concentrations in horses with equine Cushing's syndrome: response to a cortisol inhibitor and prognostic value. **Equine Veterinary Journal**, v. 36, n. 3, p. 295–298, 5 jan. 2010.

MEDINA-TORRES, C. E. *et al.* Microdialysis measurements of equine lamellar perfusion and energy metabolism in response to physical and pharmacological manipulations of blood flow. **Equine Veterinary Journal**, v. 48, n. 6, p. 756–764, nov. 2016.

MENOZZI, A. *et al.* Effects of nonselective and selective cyclooxygenase inhibitors on small intestinal motility in the horse. **Research in Veterinary Science**, v. 86, n. 1, p. 129–135, fev. 2009.

MENZIES-GOW, N. J. *et al.* Severity and outcome of equine pasture-associated laminitis managed in first opinion practice in the UK. **Veterinary Record**, v. 167, n. 10, p. 364–369, 4 set. 2010.

MERRIT, A. M.; MACKAY, R. J.; BURROW, J. R. *et al.* Ant-endotoxin effect ketoprofen in horses. **Proceedings of the Fourth Colic Symposium**, Athens, Georgia, 1991.

MOORE, J. N.; HARDEE, M. M.; HARDEE, G. E. Modulation of arachidonic acid metabolism in endotoxic horses: comparison of flunixin meglumine, phenylbutazone, and a selective thromboxane synthetase inhibitor. **American Journal of Veterinary Research**, v. 47, n. 1, p. 110–113, jan. 1986.

NATHAN, D. M. *et al.* Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy: A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. **Diabetes Care**, v. 32, n. 1, p. 193–203, 1 jan. 2009.

NOBLE, G. *et al.* Pharmacokinetics and Safety of Single and Multiple Oral Doses of Meloxicam in Adult Horses. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 26, n. 5, p. 1192–1201, set. 2012.

OBEL, N. Studies on the histopathology of acute laminitis. **Studies on the histopathology of acute laminitis.**, 1948.

ORTH, D. N. *et al.* Equine Cushing's Disease: Plasma Immunoreactive Proopiomelanocortin Peptide and Cortisol Levels Basally and in Response to Diagnostic Tests*. **Endocrinology**, v. 110, n. 4, p. 1430–1441, abr. 1982.

PEIRÓ, J. R. *et al.* Effects of Lidocaine Infusion during Experimental Endotoxemia in Horses: Lidocaine Infusion during Endotoxemia. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, n. 4, p. 940–948, jul. 2010.

PELOSO, J. G. *et al.* Case-control study of risk factors for the development of laminitis in the contralateral limb in Equidae with unilateral lameness. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 209, n. 10, p. 1746–1749, 15 nov. 1996.

PERONI, J. F. *et al.* Predisposition for venoconstriction in the equine lamellar dermis: implications in equine laminitis. **Journal of Applied Physiology**, v. 100, n. 3, p. 759–763, mar. 2006.

PERKINS, G. A. *et al.* Plasma adrenocorticotropin (ACTH) concentrations and clinical response in horses treated for equine Cushing's disease with cyproheptadine or pergolide. **Equine Veterinary Journal**, v. 34, n. 7, p. 679–685, 5 jan. 2010.

PERRI, T. *et al.* The effects of intravenous isoxsuprine on blood viscosity in patients with occlusive peripheral arterial disease. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 5, p. 255–260, mar. 1978.

PLEASANT, R. S.; THATCHER, C. Prevention of pasture-associated laminitis. **Current therapy in equine medicine. 6th edition. St Louis (MO): Saunders, Elsevier**, p. 547-549, 2009.

POLLITT, C. C.; DAVIES, C. T. Equine laminitis: its development coincides with increased sublamellar blood flow. **Equine Veterinary Journal. Supplement**, n. 26, p. 125–132, set. 1998.

POLLITT, C. C. Equine laminitis. **Clinical Techniques in Equine Practice, Laminitis**. v. 3, n. 1, p. 34–44, 1 mar. 2004.

POLLITT, C. C. **Equine laminitis: current concepts**. Barton, A.C.T.: Rural Industries Research and Development Corporation, 2008.

REED, S. K. *et al.* Effects of phenylbutazone alone or in combination with flunixin meglumine on blood protein concentrations in horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 67, n. 3, p. 398–402, mar. 2006.

REDDEN, R. F. Preventing laminitis in the contralateral limb of horses with nonweight-bearing lameness. **Clinical Techniques in Equine Practice**, v. 3, n. 1, p. 57–63, mar. 2004.

RENDLE, D. I. *et al.* Effects of metformin hydrochloride on blood glucose and insulin responses to oral dextrose in horses: Effects of metformin on blood insulin and glucose responses. **Equine Veterinary Journal**, v. 45, n. 6, p. 751–754, nov. 2013.

RICHARDSON, D. W. Complications of Orthopaedic Surgery in Horses. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 24, n. 3, p. 591–610, dez. 2008.

ROSS, M. W.; DYSON, S. J. **Diagnosis and management of lameness in the horse**. 2nd ed ed. St. Louis, Mo: Elsevier/Saunders, 2011.

SALLÉS, J. *et al.* In vivo recovery of alpha 1-adrenoceptors in rat myocardial tissue after alkylation with phenoxybenzamine. **European Journal of Pharmacology**, v. 266, n. 1, p. 35–42, 1 jan. 1994.

SANGIAH, S.; MACALLISTER, C. C.; AMOUZADEH, H. R. Effects of misoprostol and omeprazole on basal gastric pH and free acid content in horses. **Research in Veterinary Science**, v. 47, n. 3, p. 350–354, nov. 1989.

SCHOTT, H. C. Pituitary pars intermedia dysfunction: equine Cushing's disease. **The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice**, v. 18, n. 2, p. 237–270, ago. 2002.

SEMRAD, S. D. *et al.* Low dose flunixin meglumine: effects on eicosanoid production and clinical signs induced by experimental endotoxaemia in horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 19, n. 3, p. 201–206, maio 1987.

SLATER, M. R.; HOOD, D. M.; CARTER, G. K. Descriptive epidemiological study of equine laminitis. **Equine Veterinary Journal**, v. 27, n. 5, p. 364–367, set. 1995.

SLOET VAN OLDRUITENBORGH-OOSTERBAAN, M. M. Laminitis in the horse: A review. **Veterinary Quarterly**, v. 21, n. 4, p. 121–127, out. 1999.

STASHAK, T. S.; ADAMS, O. R. **Adams' lameness in horses**. 5th ed ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

TREIBER, K. H. *et al.* Evaluation of genetic and metabolic predispositions and nutritional risk factors for pasture-associated laminitis in ponies. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 228, n. 10, p. 1538–1545, maio 2006.

VAN EPS, A.; COLLINS, S. N.; POLLITT, C. C. Supporting Limb Laminitis. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 26, n. 2, p. 287–302, ago. 2010.

VAN EPS, A. **General Clinical Aspects of the Laminitis Case.** In: J. K. BELKNAP., R. GEOR, **Equine Laminitis.** John Wiley & Sons, Inc. Wiley-Blackwell, 2016. p.426.

VAN EPS, A. W.; POLLITT, C. C. Equine laminitis: cryotherapy reduces the severity of the acute lesion. **Equine Veterinary Journal**, v. 36, n. 3, p. 255–260, 5 jan. 2010.

VAN EPS, A. W.; POLLITT, C. C. Equine laminitis model: cryotherapy reduces the severity of lesions evaluated seven days after induction with oligofructose. **Equine Veterinary Journal**, v. 41, n. 8, p. 741–746, nov. 2009.

VAN HOOGMOED, L. M.; SNYDER, J. R.; HARMON, F. In vitro investigation of the effect of prostaglandins and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on contractile activity of the equine smooth muscle of the dorsal colon, ventral colon, and pelvic flexure. **American Journal of Veterinary Research**, v. 61, n. 10, p. 1259–1266, out. 2000.

VEGIOPOULOS, A.; HERZIG, S. Glucocorticoids, metabolism and metabolic diseases. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 275, n. 1–2, p. 43–61, set. 2007.

VENUGOPAL, C. *et al.* Comparison of Insulin-Induced Digital Vessel Ring Responses of Laminitic and Clinically Healthy Horses. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 34, n. 8, p. 998–1002, ago. 2014.

VENUGOPAL, C. S. *et al.* Insulin resistance in equine digital vessel rings: An in vitro model to study vascular dysfunction in equine laminitis: In vitro induction of insulin resistance. **Equine Veterinary Journal**, v. 43, n. 6, p. 744–749, nov. 2011.

WATTS, A. E. *et al.* Effects of clopidogrel on horses with experimentally induced endotoxemia. **American Journal of Veterinary Research**, v. 75, n. 8, p. 760–769, ago. 2014.

WEISS, D. J.; EVANSON, O. A.; GEOR, R. J. The effects of furosemide and pentoxifylline on the flow properties of equine erythrocytes: In vitro studies. **Veterinary Research Communications**, v. 18, n. 5, p. 373–381, set. 1994.

WILSON, M. G. *et al.* Proopiomelanocortin Peptides in Normal Pituitary, Pituitary Tumor, and Plasma of Normal and Cushing's Horses*. **Endocrinology**, v. 110, n. 3, p. 941–954, mar. 1982.

YAMAGA, T. *et al.* Effects of Cyclooxygenase-2 Inhibitor on Equine Gastric Mucosa. **Journal of the Japan Veterinary Medical Association**, v. 65, n. 8, p. 597–600, 2012.

YELLE, M. Clinicians guide to equine laminitis. **Equine Veterinary Journal**, v. 18, n. 2, p. 156–158, mar. 1986.

ZERPA, H. *et al.* Pharmacological characterization of alpha1-adrenoceptors in equine digital veins. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 29, n. 1, p. 55–61, fev. 2006.