

**RITA PEREIRA CALDAS VILARINHO**

**MIOPATIA ATÍPICA: ANÁLISE  
DE CASOS CLÍNICOS**

**ORIENTADOR: Hélène Amory**

**Co-orientador: Dr. Manuel Pequito**

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias**

**Faculdade de Medicina Veterinária**

**Lisboa**

**2011**

**RITA PEREIRA CALDAS VILARINHO**

**MIOPATIA ATÍPICA: ANÁLISE  
DE CASOS CLÍNICOS**

Dissertação apresentada para a obtenção do  
Grau de Mestre em Medicina Veterinária no  
Curso de Mestrado Integrado em Medicina  
Veterinária conferido pela Universidade  
Lusófona de Humanidades e Tecnologias.

Orientador: Professeur Hélène Amory  
Co-orientador: Dr. Manuel Pequito

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias**

**Faculdade de Medicina Veterinária**

**Lisboa**

**2011**

## **Resumo**

A Miopatia atípica, MA, é uma doença emergente em alguns países europeus, que afecta cavalos no pasto, caracterizada por fraqueza súbita, decúbito prolongado e degeneração muscular aguda. Tem-se verificado recentemente um aumento do número de surtos, incluindo em países em que a doença nunca fora diagnosticada anteriormente, o que justifica o presente estudo, que tem como objectivo a contribuição para a descrição do perfil epidemiológico da MA, com base na descrição de dados geográficos, demográficos e clínicos de casos confirmados e suspeitos de MA, observados num Hospital Equino de referência, na Bélgica, durante o Outono de 2010.

Foram incluídos na análise retrospectiva da série de casos clínicos estudados tanto a identificação fenotípica de cada indivíduo, assim como as respectivas práticas de manejo, incluindo condições de pastoreio, história clínica e achados bioquímicos e, sempre que possível, histopatológicos.

Os sinais clínicos ocorreram em condições climáticas desfavoráveis. Os sintomas mais frequentes incluíram fraqueza e recusa em mover-se. As concentrações de creatinina quinase, CK, variaram entre 20360 UI/L a 213350 UI/L nos casos confirmados, CC e casos de elevada probabilidade, CEP para miopatia atípica, MA.

A associação de MA com as condições climáticas sugere que o manejo das pastagens é de extrema importância na prevenção da condição.

## **Palavras – chave**

Miopatia; Atípica; Creatinina quinase; risco; pastagem;

## **Abstract**

The atypical myopathy (AM) is a disease which is emerging in some European countries that affects grazing horses and is characterized by a sudden weakness as well as a prolonged state of lying down and acute muscular degeneration. Recently, it has been verified that the number of cases is increasing, including in countries in which the disease had not been diagnosed before. This justifies the present study whose goal is to contribute for the epidemiologic profile of AM based on the description of geographic, demographic and clinical data of confirmed and suspected cases of AM, observed at the referenced Equine Hospital, in Belgium, during the Fall of 2010.

In the retrospective analysis of the cases included in this study, the phenotypic identification of each individual as well as its handling practices, including the grazing conditions, clinical history, biochemical findings and, when possible, histopathological findings have been included. In this study, the most frequent clinical signs include weakness and refuse to move. The concentration of creatinine kinase vary between 20360 UI/L a 213350 UI/L in confimed cases, CC and high probability cases, CEP for atypical myopathy, MA.

The association of MA with climatic conditions suggest that the management of pastures is of primary importance to prevent this condition.

## **Key words**

Atypical; Myopathy; Creatinine kinase; pastures; risk;

## Abreviaturas

IV – Intravenoso

IM – Intramuscular

ml – mililitros

Kg- kilogramas

Bid – duas vezes ao dia

Qid – Quatro vezes ao dia

SC- Subcutâneo

PSI – Puro Sangue Inglês

CK – CK

AST – Aspartato aminotransferase

LDH – Lactato desidrogenase

AINS – Anti-inflamatórios não esteróides

PSSM – Miopatia por acúmulo de polissacarídeos

RER – Rabdomiólise recorrente induzida pelo exercício

PAS – Polissacarídeo Acid Shiff

WMD – Doença do músculo branco

IgA – Imunoglobulina A

IgG – Imunoglobulina G

HYPP – Paralisia hipercalemica periódica

GBED – Deficiência enzimática para associação ao glicogénio

EMND – Doença do neurónio motor

AMAG – Grupo de Alerta de MA

MADD – Deficiencia múltipla a nível da acetilcoA desidrogenase

FAD – Dinucleótido adenina flavina

TcsL – Toxina letal do Clostridium sordellii

PaO<sub>2</sub> – Pressão parcial de Oxigénio

LDHtot – Lactato desidrogenase total

ALT – Alanina aminotransferase

ALP – Fosfatase alcalina

GGT –  $\gamma$ -glutamyl transferase

SDH – Sorbitol desidrogenase

% – Percentagem

ATP – Adenosina trifosfato

ADN – Ácido desoxirribonucleico

CC – Casos Confirmados

EP – Casos com elevada probabilidade

D – Casos duvidosos

OD – Casos com outro diagnóstico

## Índice Geral

<b>Introdução</b> .....	p. 10
<b>1. Contextualização geral das miopatias</b> .....	p. 10
<b>1.1. Miopatias induzidas pelo exercício</b> .....	p. 10
<b>1.1.1. Esporádicas</b> .....	p. 12
<b>1.1.2. Recorrentes</b> .....	p. 14
1.1.2.1. Miopatia por armazenamento de polissacarídeos.....	p. 15
1.1.2.2. Miopatia recorrente devido ao exercício.....	p. 17
<b>1.1.3. Miopatias não induzidas pelo exercício</b> .....	p. 18
1.1.3.1. Miopatias de origem desconhecida .....	p. 18
1.1.3.1.1. Miopatia Atípica.....	p.18
1.1.3.2. Miopatias de origem circulatória .....	p. 19
1.1.3.2.1. Miopatia pós-anestésica.....	p. 19
1.1.3.3. Miopatias nutricionais .....	p. 20
1.1.3.3.1. Doença do músculo branco .....	p. 20
1.1.3.4. Miopatias imunomediadas.....	p. 22
1.1.3.4.1. Streptococcus.....	p. 22
1.1.3.5. Miopatias infecciosas .....	p. 23
1.1.3.5.1. Clostridium.....	p. 23
1.1.3.6. Miopatias hereditárias .....	p. 24
1.1.3.6.1. Hipercalemia paralisante periódica.....	p. 24
<b>1.2. Revisão aprofundada da Miopatia Atípica</b> .....	p.24
1.2.1. Abordagem histórica .....	p. 24
1.2.2. Patofisiologia.....	p. 27
1.2.3. Epidemiologia.....	p. 28
1.2.4. Etiologia.....	p. 30
1.2.5. Sinais clínicos.....	p.31
1.2.6. Achados laboratoriais e histopatológicos.....	p.32
1.2.7. Diagnóstico diferencial.....	p. 34
1.2.8. Tratamento.....	p. 35
1.2.9. Prognóstico.....	p. 36

1.2.10. Prevenção.....	p. 37
<b>1.3. Objectivos do estudo.....</b>	<b>p.38</b>
<b>1.4. Justificação do estudo .....</b>	<b>p. 39</b>
<b>1.5. Material e métodos.....</b>	<b>p.39</b>
1.5.1. Caracterização da população estudada.....	p. 39
1.5.2. Critérios de inclusão.....	p. 39
1.5.3. Recolha de dados.....	p.40
1.5.4. Análises histopatológicas.....	p. 41
1.5.5. Análise estatística .....	P. 41
<b>1.6.Resultados.....</b>	<b>p. 41</b>
1.6.1. Anamnese.....	p.42
1.6.2. Anamnese relacionada com a pastagem.....	p. 43
1.6.3. Sazonalidade.....	p. 44
1.6.4. Queixas apresentadas.....	p.44
1.6.5. Sinais clínicos.....	p. 45
1.6.6. Características da pastagem.....	p. 47
1.6.7. Análises bioquímicas e histopatológicas.....	p. 48
<b>1.7.Discussão.....</b>	<b>p. 50</b>
<b>Conclusão.....</b>	<b>p. 56</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>p. 57</b>

## **Índice de Gráficos**

<b>Gráfico 1</b> - Variação de idades entre os CC e CEP para MA recolhidos entre os meses de Outubro a Dezembro 2010.....	p. 42
<b>Gráfico 2</b> - Variação dos valores de CK entre os CC, CEP e CD para MA recolhidos entre os meses de Outubro a Dezembro 2010.....	p. 49

## Índice de Quadros

<b>Quadro 1</b> - Dados descritivos da população de CC, CEP e CD para MA recolhidos no período de Outubro a Dezembro 2010.....	p. 43
<b>Quadro2</b> - Dados relativos à anamnese da população de CC, CEP e CD para MA recolhidos no período de Outubro a Dezembro 2010.....	p. 44
<b>Quadro 3</b> - Dados relativos aos sinais clínicos apresentados pela população de CC, CEP e CD para MA recolhidos no período de Outubro a Dezembro 2010.....	p. 47
<b>Quadro 4.</b> Dados relativos às características da pastagem em que se encontravam os CC, CEP e CD para MA recolhidos no período de Outubro a Dezembro 2010.....	p.48
<b>Quadro 5</b> - Resultados das análises laboratoriais para a CK e biópsia muscular na população de CC, CEP e CD para MA recolhidos no período de Outubro a Dezembro 2010.....	p. 50

## **INTRODUÇÃO**

### **1. Contextualização geral das miopatias**

Este trabalho concentra-se principalmente nas miopatias que provocam rabdomiólise e na Hipercalemia paralizante periódica, HYPP, pois são fundamentalmente estas as miopatias que podem constituir um diagnóstico diferencial com a miopatia atípica, MA, (Votion & van Galen, 2009), que constitui o tema central deste trabalho. Não vão ser referidas outras doenças com envolvimento muscular e/ou neurológico tais como a “grass disease”, a doença do neurónio motor, EMND nem outras que afectam os poldros, entre as quais a miopatia nutricional por carência em vitamina E e Selénio e a deficiência enzimática para associação ao glicogénio, GBED, do cavalo Quarto de Milha ou raça aparentadas (Cassart et al.,2008).

A rabdomiólise é a lise da célula muscular esquelética com consequente libertação do seu conteúdo intracelular na corrente linfática, sanguínea e eventualmente urinária (Votion & van Galen, 2009).

As rabdomiólises podem ter diferentes origens podendo ser hereditárias ou adquiridas ou ainda de origem desconhecida (Cassart et al., 2008). Podem dividir-se, muito sumariamente, em miopatias induzidas pelo exercício e miopatias não associadas ao exercício (Cassart et al.,2008). A classificação das miopatias segundo a sua origem é bastante complexo pois qual que seja o processo inicial, os sinais clínicos e as lesões histológicas são muitas vezes pouco específicas (Votion, 2005).

Podem dividir-se as lesões histopatológicas que caracterizam as miopatias em 4 grandes grupos: as que se caracterizam por uma modificação evidente do aspecto das fibras musculares, as que se caracterizam por um infiltrado celular intersticial, as que se caracterizam por uma modificação evidente do aspecto das fibras musculares e, finalmente, as que não têm uma expressão morfológica evidente ou apresentam diferentes tipos de lesões concomitantes (Cassart et al., 2007).

#### **1.1. Miopatias induzidas pelo exercício**

Ao longo do tempo, foram dadas várias denominações às miopatias induzidas pelo exercício, entre as quais se destacam: a síndrome de rabdomiólise equina, rabdomiólise crónica intermitente, azotúria, doença das segundas-feiras e “tying-up (Votion, 2005), cujos

métodos de diagnóstico actuais, classificam em diferentes tipos de miopatias (Art et al., 2000 ; Van Vleet & Valentine 2007).

As miopatias induzidas pelo exercício podem ter um carácter recorrente se o problema persistir ao longo do tempo ou esporádico, neste caso relacionadas com o exercício (Mac Leay, 2004).

Todos as raças de cavalos podem sofrer um episódio de miopatia de esforço (Valberg et al., 1999), no entanto, algumas raças estão predispostas a desenvolver certos tipos de miopatias induzidos pelo exercício, como é o caso de cavalos de tração, cavalos puro sangue inglês, PSI, e cavalos quarto de milha (Van Galen et al., 2008).

Animais alimentados com rações de elevado teor energético, dos quais são esperados resultados desportivos ou cavalos com um deficiente aporte nutricional estão igualmente sujeitos a desenvolver miopatias (Dranchak e tal., 2005). Finalmente, cavalos com um maneio deficiente ou mesmo ausente e cavalos no pasto sujeitos a condições climáticas rígidas estão também predispostos ao desenvolvimento da doença (Reed et al., 2004).

O mecanismo básico da doença induzida pelo exercício é ainda bastante incerto mas é comum uma anamnese de vários dias sem exercício, associado a uma alimentação rica em hidratos de carbono, seguido de uma sessão de treino intensa (Hosie et al. 1986).

Existem várias teorias que explicam a fisiopatologia das miopatias induzidas pelo exercício, uma de entre elas, defende que o glicogénio acumulado no músculo durante o repouso é utilizado aquando do exercício com conseqüente produção excessiva de lactato e acidose láctica o que irá promover as contracturas musculares e sintomas de miopatia, ainda que por si só, a acidose não provoque a miopatia (Davis, 2006).

Outra, baseia-se no facto de que a vitamina E e o Selénio contribuem ao bom funcionamento das células e a sua deficiência promove o aparecimento de miopatias (Votion, 2005). De facto, verifica-se uma baixa concentração nestes elementos consistente nos diferentes casos de rbdomiólise (Mac Leay, 2004) mas não existem estudos que demonstrem que estes são efectivos na prevenção das miopatias e por essa razão não está provada a relação entre a carência nestes elementos e os casos de rbdomiólise (Valberg, 2009).

Mais recentemente demonstrou-se que o mecanismo das miopatias induzidas pelo exercício, se baseiam num defeito de regulação do cálcio intracelular, com conseqüente hipercontração, activação das proteases, fosfolipases e activação das proteínas que promovem a contração muscular (Cassart et al., 2008).

A lesão histopatológica mais frequentemente observada no caso de rabdomiólise associada ao exercício é a degenerescência muscular massiva acompanhada de mioglobínúria (Carthé et al., 1976). As fibras musculares tipo II são preferencialmente atingidas (MacEwen & Hulland, 1986).

### **1.1.1. Miopatias Esporádicas**

As miopatias esporádicas, correspondem a um, ou mais, episódios isolados ao longo da vida do animal (Norton & Johnson, 2009). Ao contrário das miopatias recorrentes, as esporádicas não estão normalmente associadas a qualquer anomalia muscular, estando unicamente relacionadas com uma sessão de treino violenta, excessiva ou simplesmente inadapta (Votion & van Galen, 2009). Este tipo de rabdomiólise pode ocorrer em cavalos de todas as raças e em qualquer modalidade desportiva (Cassart et al., 2008), sendo no entanto mais frequente em cavalos com objectivos de competição e daí muito documentada em cavalos PSI (Reed et al., 2004).

As miopatias esporádicas parecem estar relacionadas com uma deficiência a nível energético celular e/ou a um desequilíbrio electrolítico acompanhado de hipocalémia (Van Vleet & Valentine, 2007).

Alguns dos factores que promovem o aparecimento de miopatias esporádicas são: condições climáticas rigorosas ou simplesmente durante o Inverno, infecções respiratórias (Beech 1997), desequilíbrios electrolíticos (Beech, 1997), rações demasiado ricas em hidratos de carbono (MacLeay et al 1999), factores hormonais, visto que ocorre mais em fêmeas e parecem aumentar no caso de estas terem implantes de progesterona (Macleay e tal 1999) e factores psicogénicos (Cassart et al., 2008). Nos humanos está descrito uma associação entre os problemas musculares e o hipotiroidismo (Reed et al., 2004). Apesar de este não estar provado nos cavalos, a suplementação com tiroxina parece aumentar a performance e diminuir a incidência de miopatias que possam estar relacionadas com o hipotiroidismo nestes animais (Waldron-Mease, 1979).

Os sinais clínicos documentados neste tipo de miopatia variam desde intolerância ao esforço até à impossibilidade efectuar qualquer tipo de movimento (Dranchak et al., 2005). É frequente descrever-se como sinais clínicos associados a miopatias associadas ao exercício, dor à palpação na região lombossagrada acompanhada de transpiração, respiração superficial e tremores musculares (Van Vleet, 1996).

O diagnóstico clínico pode ser confirmado pelo aumento das enzimas musculares em especial a CK (Beech, 1997; Art et al., 2000). É necessário atingir valores na ordem dos 10000 UI/L para se considerar a miólise como significativa (Volfinger et al., 1994), ainda que um episódio de miopatia possa ser considerado em cavalos saudáveis cujos valores de CK atinjam entre 700 a 900 UI/L após um treino mais ou menos intenso (Votion & van Galen, 2009). Também com interesse diagnóstico, a aspartato aminotransferase, AST, enzima citolítica e mitocondrial essencialmente encontrada no músculo-esquelético, miocárdio e fígado, com um pico de actividade 18 horas após o esforço e que pode persistir aumentada em relação aos seus valores normais de 200 - 400 UI/L durante 7 a 14 dias após um trauma (Votion, 2005). A lactato desidrogenase, LDH, mais precisamente LDH5 e a LDH4 têm igualmente interesse diagnóstico sendo que neste caso, o pico de concentração plasmática destas enzimas ocorre 12 horas após o esforço e os valores normais variam entre os 100 e 400 UI/L (Votion, 2005). Estas duas últimas enzimas podem estar associadas a lesões outras que as de origem muscular e por essa razão, esta situação deve ser verificada antes de ser atribuído o seu aumento a uma causa muscular (Mac Leay et al., 1999). Devem ser analisadas as fracções de sódio, potássio, cloro e cálcio que têm uma importância primordial na contractilidade muscular, tendo em conta que a sua depleção, pela transpiração ou deficiências nutricionais, podem induzir sintomas de rabdomiólise, principalmente após o exercício, altura em que os animais estão mais desidratados (Norton & Johnson, 2009). É importante notar que os valores da análise urinária, na presença de mioglobinúria, visível pelo escurecimento da urina a partir de 40 mg de mioglobina por 100 ml de urina, podem impedir os diversos métodos de análise, na sua maioria colorimétricos (Carthé et al., 1976). Como teste diagnóstico das miopatias induzidas pelo exercício pode ainda fazer-se um teste de esforço em que se faz uma análise de sangue antes e depois de 15 minutos de exercício, dividido entre 2 minutos de passo e 13 minutos de trabalho a trote à guia, de forma a avaliar o aumento das CK, AST e LDH eventualmente, sendo que um aumento de 2.5 vezes do valor inicial de CK 4 a 6 horas e 50% da actividade da AST 12 a 24 horas pós-exercício, traduzem uma miopatia (Votion & van Galen, 2009). Finalmente é possível atingir um diagnóstico definitivo pela realização de uma biópsia muscular, que evidenciará sinais de um episódio agudo de rabdomiólise pela hipercontração das fibras, associado a edema intersticial na maioria dos casos (McEwen & Hulland, 2003). Pode observar-se uma degenerescência

muscular massiva em que os miócitos preferencialmente atingidos são os de tipo II (Volfinger et al., 1994).

Antes mesmo de obter um diagnóstico que permita identificar a causa da miopatia, pode instaurar-se uma fluidoterapia oral ou intravenosa sempre que o cavalo não recupera em 30 minutos (Reed et al., 2004). Esta fluidoterapia torna-se de extrema importância pois existem graves riscos de comprometimento renal no caso de uma rabdomiólise severa (Votion & van Galen, 2009). Alguns autores aconselham a administração de diuréticos como a furosemida para combater a nefrotoxicidade da mioglobina (Valberg et al., 1999). Os cavalos com um episódio de miopatia esporádica devem ser imediatamente refrescados e recolhidos na box (van Galen et al., 2011). Devem limitar-se os estímulos exteriores ao máximo e preparar-se o solo na eventualidade do cavalo se deitar (Hosie et al., 1986).

Na maioria dos casos devem ser administrados Anti-inflamatórios, AINS, para controlar a dor e a inflamação muscular (Pope & Heslop, 1990), no entanto o uso de relaxantes musculares como o Dantroleno, especialmente utilizado no caso das miopatias recorrentes, não está descrito como eficiente no tratamento de casos agudos (Votion & van Galen, 2009). É recomendada a administração de Vitamina E e Selénio visto que são antioxidantes utilizados pelo músculo ainda que não esteja descrita a sua eficácia no tratamento da rabdomiólise (Votion & Serateyn, 2008, a). Finalmente o cavalo deve voltar a praticar exercício de forma lenta e gradual e o veterinário deve avaliar regularmente as concentrações das suas enzimas musculares (Reed et al., 2004). No momento em que o cavalo regressa aos treinos, deve ser instituída uma alimentação rica em gordura pela adição de óleos vegetais e pobre em hidratos de carbono nos animais afectados, até que os valores de CK atinjam a normalidade (Mac Leay, 2004). Esta alimentação pode ser mantida pois está provado ser bastante efectiva na prevenção de miopatias (Reed et al., 2004).

### **1.1.2. Miopatias Recorrentes**

A rabdomiólise recorrente induzida pelo exercício, é uma doença que se traduz por episódios repetidos de miopatia nos cavalos geneticamente sensíveis devido a defeitos subjacentes da célula muscular. (McEwen & Hulland, 2003). Até aos dias de hoje foram identificadas duas causas hereditárias de rabdomiólise recidivante, a primeira, a rabdomiólise por acumulação de polissacarídeos, PSSM, e a rabdomiólise recorrente induzida pelo exercício, RER (Ward et al., 2000). A mutação causal não foi identificada até aos dias de hoje

mas o seu método de transmissão é inequivocamente autossómico dominante (MacLeay et al., 1999; Dranchak et al., 2005). Existe ainda um teste funcional para despistar ou mesmo confirmar os cavalos geneticamente predispostos (Cassart et al., 2009) Trata-se de um teste in vitro , tendo por base uma biópsia, em que se faz uma estimulação com cafeína, com halotano ou com potássio. (Ward et al., 2000).

A PSSM e RER apresentam sinais clínicos semelhantes que incluem, contracturas, rigidez e fasciculações musculares associado a transpiração, taquicardia, relutância em realizar movimentos ou mesmo decúbito persistente (Bidwell et al.,2004). Os músculos afectados apresentam-se firmes, quentes e dolorosos à palpação (Valberg, 2009). Os sinais indicativos de patologia estão cingidos particularmente aos músculos dos membros posteriores ainda que os anteriores também possam estar afectados (Mac Leay, 2004).

As alterações a nível bioquímico são igualmente semelhantes para os dois tipos de miopatias citadas com severo aumento CK, que pode atingir valores acima de 100000 U/I (Votion, 2005). A aspartato amino transferase, AST, por sua vez, demora 12 a 24 horas a atingir o pico de máxima concentração e os seus níveis mantêm-se elevados por 4 a 7 dias (Bidwell et al.,2004). O dano muscular provoca também a libertação de mioglobina e consequente mioglobinúria (Pope & Heslop, 1990).

#### **1.1.2.1. Miopatia devido ao armazenamento de polissacarídeos**

A PSSM é uma doença descrita principalmente em Quarter Horses, devido a um gene autossómico recessivo, (De La Corte et al., 2002 ; MacCue et al., 2008), mas também em cavalos Paints, Warmbloods, Apaloosas e Draftbreed (Valberg et al., 1999). Este tipo de miopatia pode ocorrer em cavalos de qualquer idade (Valentine et Cooper, 2005) e foi identificada maioritariamente em fêmeas (70%) (Rush, 2006). Acredita-se que os cavalos, geneticamente predispostos, que passam mais tempo na pastagem sofrem menos episódios deste tipo de miopatia (Reed et al., 2004).

A PSSM está associada ao armazenamento excessivo de glicogénio e polissacarídeos nas fibras musculares (Cassart et al.,2008), sendo que estes são dificilmente utilizáveis como substrato energético (Firshman et al., 2006). A síntese excessiva ou anormal de glicogénio, associada a uma maior sensibilidade à insulina parece estar na origem desta patologia (Rush, 2006). A acumulação de glicogénio ocorre ao longo do tempo e os sinais clínicos não são normalmente identificados nos primeiros anos de vida (Bidwell et al.,2004).

As mitocôndrias destes cavalos revelaram uma elevada capacidade anaeróbica e ocorre uma produção de lactato excessiva durante o exercício nestes animais (Valberg et al., 1999). Esta doença relaciona-se com a utilização do glicogénio e ocorre em animais calmos ao contrário da RER (Dranchak e tal., 2005), em que os cavalos têm um temperamento nervoso e as irregularidades aparecem a nível dos canais de cálcio (Rush, 2006).

Os cavalos atingidos apresentam transpiração intensa, tremores musculares, adoptando muitas vezes uma posição de necessidade de urinar (Votion, 2005). Os animais apresentam dificuldade em mover os posteriores, em recuar e em muitos casos simplesmente em mover-se (Valentine, 1999). A queixa mais frequente no caso da PSSM é a intolerância ao exercício (Rush, 2006).

Como métodos de diagnóstico, pode realizar-se um teste de esforço, consistindo em 15 minutos de exercício cujo esforço é progressivamente aumentado (Norton & Johnson, 2009) este é suficiente para identificar cerca de 80% dos cavalos com PSSM em que ocorre um aumento de CK acima de 600 U/L, 4 a 6 horas após o exercício (Rush, 2006). Ainda que ocorra um aumento significativo das enzimas musculares no sangue só as biópsias musculares permitem obter um diagnóstico definitivo (Cassart et al., 2008). As enzimas permanecem elevadas por longos períodos mesmo em repouso (Rush, 2006). Está indicada a biópsia do músculo semi-membranoso (Valberg et al., 1999), mas também do músculo semi-tendinoso (Votion, 2005). Os casos de PSSM, são identificados histologicamente pela presença de vacúolos sob os sarcolemas musculares, depósitos de glicogénio e ainda inclusões amilase resistentes, Polissacharyde Acid Schiff, PAS, positivas, associados a elevações de CK nas primeiras 2 a 3 semanas de exercício (Bidwell et al., 2004).

O cavalo pode não estar apto a competir a níveis elevados se a condição for severa, no entanto, inúmeros animais mantêm boas performances apesar de alguns episódios de rabdomiólise devido a PSSM (Davis, 2006).

Aconselha-se manter um treino regular já que uma boa condição corporal ajuda a diminuir as crises de miopatia (Reed et al., 2004). O tratamento baseia-se no aumento da capacidade oxidativa do músculo esquelético através de um treino progressivo que deve aumentar alguns minutos a cada dia até que este trote sem dificuldade durante 30 minutos à guia, momento no qual pode começar a ser montado (Hosie et al. (1986). Outro ponto importante no tratamento inclui a adopção de uma dieta rica em ácidos gordos e eliminação da

fonte de hidratos de carbono (Rush, 2006), visto que as necessidades energéticas podem ser asseguradas pelos lípidos sem aumento da glicémia ou insulinémia (Cassart et al., 2008).

#### **1.1.2.2. Miopatia recorrente devido ao exercício**

A RER, é uma miopatia que atinge sobretudo cavalos PSI (Davis, 2006), com especial incidência nos cavalos jovens, principalmente em animais de 2 anos de idade (Votion, 2005). Acredita-se no carácter hereditário da RER devido a um gene autossómico dominante (Ward et al., 2000).

As claudicações predisõem os animais a este tipo de miopatia assim como o excesso de exercício (Votion, 2005; Macley et al., 1999). Uma alimentação rica em energia provoca um aumento da ansiedade dos animais o que predispõe ao aparecimento desta condição (Votion, 2005). O temperamento do cavalo é outro factor relevante sendo que 48% dos cavalos afectados são animais bastante nervosos (Ward et al., 2000). Também na RER as fêmeas são as mais afectadas estando estimado um valor superior em 65% de animais atingidos deste sexo (Davis, 2006). Finalmente torna-se importante referir que os episódios de RER ocorrem mais frequentemente num treino de galope médio do que a passo, trote ou mesmo durante uma corrida em cavalos galopadores (Macley et al 1999). A doença ocorre por um mecanismo que ainda não foi bem esclarecido apesar de ser comumente aceite que existe um defeito na regulação do cálcio na origem da patologia (Bidwell et al., 2004). Ao contrário dos casos de PSSM, os animais afectados por RER apresentam contracções musculares anormais semelhantes à miopatia devido a hipertermia maligna, que ocorre induzida pelo stress e igualmente associada a uma inadequada regulação do cálcio intracelular (Valberg et al., 1999).

Os sinais clínicos incluem rigidez anormal dos músculos atingidos, transpiração intensa, frequência respiratória anormalmente elevada e renitência em mover-se (Votion & van Galen, 2009). Também na RER os músculos dos membros posteriores são os mais afectados (Votion, 2005).

O diagnóstico da RER baseia-se no aumento das CK até valores de 100000 UI/L mas alguns casos subclínicos podem ser detectados com valores de CK de cerca de 10000 UI/L, assim, mais uma vez, a forma mais indicada de obter o diagnóstico é através da biópsia muscular com coloração hematoxilina-eosina (Cassart et al., 2008).

As alterações histológicas do animal afectado por RER, demonstram células musculares com o núcleo dirigido para o centro da célula em vez estar sob a membrana sarcoplasmática como é o caso nas células nos cavalos saudáveis (Cassart et al.,2007).

O tratamento da RER implica controlar a desidratação através de fluidoterapia, assegurar a analgesia e promover o repouso do animal até que a actividade enzimática volte ao normal (Valberg et al., 1999). Normalmente os cavalos com este tipo de patologia são animais nervosos que apresentam elevações intermitentes da CK durante as duas semanas que seguem a crise de miopatia (Votion, 2005). Para estes animais aconselha-se além do repouso, diminuir-se ao máximo os factores stressantes do meio envolvente (Votion & van Galen 2009). Deve iniciar-se uma dieta rica em gordura e pobre em hidratos de carbono e um plano de trabalho equivalente ao adoptado no caso da PSSM (Bidwell et al., 2004).

A prevenção da RER reside no limite das condições que podem eventualmente provocar ansiedade nos animais e eventualmente medicar estes animais com sedativos ligeiros antes do exercício. (Votion & van Galen, 2009). Pode ainda administrar-se um inibidor da libertação de cálcio a partir do retináculo, como o dantroleno (Valberg et al., 2009). Finalmente estes cavalos devem receber diariamente electrólitos para evitar a desidratação que facilita o aparecimento dos sintomas de RER (Macley et al., 2000).

### **1.1.3. Miopatias não induzidas pelo exercício**

#### **1.1.3.1. Miopatias de origem desconhecida**

##### **1.1.3.1.1. Miopatia atípica**

A MA, ou mioglobínúria atípica como é muitas vezes designada, trata-se de um tipo de miopatia com elevado grau de mortalidade que atinge os 90% segundo dados recentes, (Cassart & Desmecht, 2009), que ocorre em cavalos no pasto e cuja incidência aumenta nos meses mais frios segundo (Votion.,2004).

Os sintomas aparecem de forma súbita, aparentando-se com os sintomas de cólica violenta com transpiração profusa, tremores musculares, taquicardia, taquipneia, animais relutantes em mover-se ou mesmo, na maioria das vezes, em decúbito (Reed et al., 2004). O primeiro indício de MA é a mioglobínúria associada à rapidez de deterioração do estado do animal e a um aumento de CK acima de 10000 mesmo que estes valores possam não ser obtidos aquando da primeira análise de sangue G. (Van Galen et al., 2008).

O diagnóstico definitivo é obtido mais uma vez, pela realização de uma biópsia muscular e observação histológica da amostra (Mac Leay, 2004).

O tratamento é de suporte, visto a falta conhecimento acerca da doença, e baseando-se essencialmente na fluidoterapia e AINS (Votion & van Galen, 2009). O seu sucesso é bastante limitado e pensa-se que só irá aumentar no momento em que for certa a etiologia da MA (Delguste et al., 2002).

Dado que este tipo de miopatia é o assunto em destaque, irá ser revista aprofundadamente mais à frente neste trabalho.

### **1.1.3.2. Miopatias circulatórias**

#### **1.1.3.2.1. Miopatia pós-anestésica**

A miopatia pós-anestésica afecta principalmente cavalos de desporto, de qualquer idade e que se apresentam em boa condição corporal e física (Cassart et al., 2008). Este tipo de miopatia ocorre invariavelmente após uma anestesia geral com gases voláteis, sendo que o mais frequentemente utilizado é o halotano, e com em que s cavalos estão sujeitos a um decúbito lateral ou dorsal prolongado (Valberg et al., 2008).

O dano muscular pode ocorrer em 6% dos cavalos sujeitos a anestesia geral sendo que apesar de existir uma forma generalizada desta miopatia, é mais comum esta ocorrer na sua forma localizada (Reed et al., 2004). Os músculos mais afectados são o tríceps, o deltóide, o masseter, os extensores e adutores dos posteriores e os glúteos (Lindsay et al., 1989 ; Valberg & Hodgson, 2002).

Na origem desta miopatia estão, não somente a própria anestesia geral como a posição do animal, o seu peso, a sua condição física, o suporte numa estrutura mais ou menos confortável e a pressão exercida sobre os seus músculos (Mac Leay et al., 2004). A rabdomiólise pode ocorrer simplesmente pela inadequada perfusão de um determinado grupo muscular mesmo que as outras condições sejam indicadas, no entanto, normalmente associam-se mais do que um factor predisponente à condição (Bidwell et al., 2000). A anestesia geral e em particular os compostos voláteis utilizados podem provocar hipotensão e consequente isquémia localizada (Reed et al., 2004), com um aumento do fluxo de lactato a partir dos músculos comprimidos (Cassart et al.,2008).

Geralmente os sinais clínicos aparecem a partir do momento em que o cavalo recupera da anestesia mas podem ser retardados até uma hora (Ward et al., 2000). Os músculos estão

quentes e dolorosos à palpação e o animal torna-se incapaz de suportar o seu peso no membro afectado (McEwen & Hulland, 2003). Na sua forma generalizada, também denominada hipertermia maligna, ocorre um aumento da temperatura corporal e uma acidose associadas a uma necrose muscular localizada nos membros posteriores após uma anestesia com halotano (Cassart et al.,2008). Os sinais clínicos incluem ansiedade, taquipneia, transpiração e mioglobínúria (Hennig et Court, 1991). Em alguns casos, a temperatura aumenta mesmo durante a anestesia ao mesmo tempo em que aparecem as primeiras contracturas musculares e a acidose metabólica (Manley et al., 1983).

Os sintomas persistem por vários dias mesmo nos casos menos complicados sendo que as enzimas CK e AST permanecem elevadas, acompanhadas de mioglobínúria no caso de uma lesão muscular extensa (Mac Leay et al., 2004). Pode ainda observar-se, uma hipocalcémia, hipomagnesémia, hiperfosfatémia, hipercalémia e hiperglicémia (Votion, 2005). Ao exame microscópico identifica-se focos de fibrose de cicatrização e a presença ocasional de fibras em anel que sugerem uma lesão nervosa (Cassart et al.,2008). No caso da forma generalizada o prognóstico é bastante mais reservado (Cassart et al.,2008).

Ao iniciar o tratamento deve ter-se em conta que o principal objectivo é repor a volémia através da fluidoterapia, equilibrar os níveis de electrólitos, assegurar a função renal e finalmente diminuir a dor através de analgésicos (Valberg, 2009). No caso de estar instituída uma acidose metabólica deve ser administrado bicarbonato de sódio (Manley et al., 1983). A acepromazina, em combinação com opióides, pode promover uma sedação adequada assim como diminuir significativamente a dor (McEwen & Hulland, 2003).

#### **1.1.3.3. Miopatias nutricionais**

#### **1.1.3.4. Doença do músculo branco**

A doença do músculo branco, WMD, ou ainda miopatia nutricional, ocorre pela degenerescência muscular devido a carências nutricionais em vitamina E e Selénio (Valberg & Hodgson, 2002). Este tipo de miopatia não se encontra presente à nascença na maioria dos casos assim como não tem qualquer associação neurológica ou vascular no início (Hamir, 1982).

A teoria mais sustentada sugere que a carência em Selénio irá provocar os sinais clínicos deste tipo de miopatia (Votion, 2005), no entanto, tanto a Vitamina E como o Selénio

estão implicados na protecção das membranas biológicas do músculo (Knochel, 1982). Nestas membranas ocorre um metabolismo oxidativo que resulta na produção de radicais livres extremamente reactivos e com capacidade de provocar uma peroxidação dos lípidos membranares (Votion, 2005). No caso da WMD, devido à carência em vitamina E e Selénio e, conseqüentemente à protecção ineficaz das membranas, estas tornam-se incapazes de manter o gradiente do cálcio (Reed et al., 2004). Este último, entra em excesso na célula provocando a sua degenerescência (Hamir 1982). Associado a este processo ocorre ainda uma inadequada ou mesmo uma inexistência de regeneração das fibras musculares que acabam por ser substituídas por tecido adiposo ou fibroso (Reed et al., 2004).

Os sintomas ocorrem preferencialmente em animais de cerca de dois meses de idade e os mais comuns incluem disfagia, fraqueza, letargia, relutância em mover-se, decúbito e nos casos mais graves a morte (Hamir, 1982). Esta pode ocorrer subitamente devido a uma arritmia fatal ou edema pulmonar visto que nesta patologia estão envolvidos o músculo diafragmático, o músculo miocárdico e finalmente os músculos respiratórios (Hodgson 1985). A forma cardíaca é geralmente fatal em menos de 24 horas nos poldros até um ano de idade (Cassart et al., 2008).

Nos casos agudos, as enzimas CK e AST estão bastante elevadas e a mioglobínúria pode também estar presente sendo que o diagnóstico recaí sobre a resposta ao tratamento com vitamina E e Selénio (Votion & van Galen, 2009). As três características histopatológicas que permitem reconhecer este tipo de miopatia são, um aspecto polifásico e multifocal das fibras, uma mineralização precoce dos segmentos em necrose evidenciados pela coloração vermelho de Alizarine e uma degenerescência afectando sobretudo as fibras tipo I, (Van Vleet & Valentine, 2007); tal não é válido para a maioria das outras miopatias cujas fibras principalmente afectadas são as de tipo II (van der Hoven et al 1985).

O tratamento baseia-se então na administração de vitamina E e Selénio acompanhado de repouso completo e anti-inflamatórios destinados a combater a dor associada a este tipo de rabdomiólise (Hoven et al., 1988).

. O método mais eficaz neste de tipo de patologia continua a ser a prevenção, suplementando convenientemente os animais, em particular as éguas em gestação, visto estar provado que 25% das progenitoras de animais afectados por esta doença, estão igualmente em carência de Vitamina E e Selénio (Votion & van Galen,2009).

### 1.1.3.5. Miopatias imuno-mediadas

#### 1.1.3.5.1. Miopatia por *Streptococcus*

A infecção por *Streptococcus equi equi* provoca frequentemente uma rabdomiólise aguda severa, esta pode ocorrer associada a uma vasculite causada pela púrpura hemorrágica, problema frequente aquando desta infecção. (Gronert, 1980).

Os sintomas de miopatia por *S. equi equi* ocorrem também secundariamente a uma atrofia dos músculos lombo-sagrados, provocada pelo mesmo. (Cassart et al.,2008).

A miopatia associada à púrpura hemorrágica, ocorre pela exposição ou vacinação contra o *S. equi equi* em que os cavalos podem desenvolver uma vasculite trombo-embólica severa e generalizada devido ao depósito de complexos imuno-mediados de imunoglobulina A, IgA, da protreína estreptocócica M. (Gronert, 1980). Trata-se de uma hipersensibilidade de tipo III (Valberg et Hodgson, 2002).

A rabdomiólise aguda é uma complicação fatal da infecção por *S. equi equi* também nos cavalos jovens de raça Quarter horse (Cassart et al.,2008). A sua fisiopatologia não está clara mas pensa-se que ocorre uma estimulação não-específica dos linfócitos T pelos antigénios dos streptococcus com uma libertação massiva de citocinas inflamatórias (Sponseller et al., 2005).

A atrofia lombosagrada é uma forma secundária de miosite com origem imunitária, pela exposição a *S. equi equi* (Reed et al., 2004). Esta forma de miopatia está descrita no Quarter Horse e ocorre devido a uma semelhança entre a proteína M estreptocócica e a miosina, desta vez mediada pela Imunoglobulina G, IgG (MacLeay, 2004).

Quanto aos sinais clínicos a miopatia mediada pela IGg, provoca febre, anorexia, dores musculares e marcha rígida (Gronert, 1980). Finalmente a rabdomiólise aguda severa mimetiza os sintomas de choque, com febre, rigidez, decúbito persistente e finalmente a morte (Cassart et al.,2008). A atrofia lombosagrada provocada pelo *S. equi equi* constitui o maior sinal deste tipo de miopatia (Sponseller et al., 2005). Os animais apresentam-se normalmente em bom estado geral (Cassart et al.,2008).

A miopatia provocada por *S. equi equi* mediada pela imunoglobulina A, de carácter agudo, é diagnosticada pelo perfil hematológico com um leucograma de stress e aumento das enzimas CK de 115000 a 587000 U/l e AST de 60 a 14500 U/l nos cavalos afectados (Reed et al., 2004). Durante a necrópsia, observam-se inúmeros enfartes hemorrágicos em diferentes órgãos e nos músculos estriados (van der Hoven. et al 1985). O diagnóstico da rabdomiólise

severa baseia-se na observação de zonas pálidas nos músculos semi-membranoso, semi-tendinoso, glúteos, quadriceps femoral e músculos da laringe (Cassart et al.,2008). O exame histopatológico identifica uma mionecrose associada a uma infiltração de macrófagos segundo dados recentes (van der Hoven et al, 1985). No caso da miopatia mediada pela IgG ocorre uma grande perda muscular e apesar da CK estar normalmente acima de 100000 U/I os outros parâmetros hematológicos encontram-se normais (Hoven e tal., 1988). O exame histopatológico apresenta uma atrofia das fibras musculares assim como uma infiltração inflamatória difusa e focos de degenerescência e regeneração (Valberg et Hodgson, 2002).

Para um tratamento eficaz de qualquer um dos três tipos de miopatia provocados por *S. equi equi* é necessário um diagnóstico precoce seguido de uma combinação entre antibioterapia, AINS e corticoesteróides (Gronert, 1980). Os corticoesteróides devem, no entanto, ser utilizados com precaução devido à bacteriemia que poderá estar instalada (Valberg et Hodgson, 2002). O grau de mortalidade permanece a 85% no caso da forma aguda deste tipo de miopatia (Cassart et al.,2008).

#### **1.1.3.6. Miopatias infecciosas**

##### **1.1.3.6.1. Miopatia por Clostridium**

São vários os tipos de clostrídios que podem provocar miopatias, às quais se dá o nome de gangrena gasosa, edema maligno ou mionecrose clostridial (Reed et al., 2004). No cavalo, os agentes infecciosos mais frequentes são o *Clostridium perfringens*, *C. septicum*, *C. chauvoei*, *C. sordellii*, *C. novyi* et *C. fallax* (Vengust et al., 2003 ; Van Vleet & Valentine, 2007).

Em condições de anaerobiose estes organismos têm a capacidade de produzir uma toxina que destrói o mecanismo de defesa celular e leva à necrose das fibras musculares (Reed et al., 2004). A miopatia provocada por clostrídio está normalmente associada à administração de injeções intramusculares (Vengust et al., 2003) ou acidentalmente perivenosas (Peek et al., 2003), mas também feridas, castrações ou no momento do parto (MacLeay, 2004). Existe uma associação entre a injeção de flunixin meglumina, de ivermectina, de fenilbutazona, de agentes anti-histamínicos, de complexos vitamínicos, de prostaglandinas ou ainda de algumas vacinas, com o risco de miosite por clostrídio de acordo com estudos efectuados (Vengust et al., 2003). Alguns autores acreditam que os esporos que se depositam e proliferam nos músculos passam para o fígado e deste para a circulação através do tracto gastrointestinal (van

Vleet & Valentine, 2007). Desta forma a proliferação de clostrídios provoca a libertação de toxinas responsáveis pela necrose muscular local e por uma possível endotoxémia (Cassart et al., 2008). As toxinas mais comuns são as toxinas necrosantes, as lecitinasas e as toxinas hemolíticas, as hemolisinas (Valberg & Hodgson, 2002).

Os animais afectados apresentam-se muito deprimidos, com músculos tumefactos, quentes e dolorosos que se tornam insensíveis e com crepitações subcutâneas (Cassart et al., 2008). Os cavalos apresentam normalmente febre, taquipneia, dispneia (Peek et al., 2003), e nos casos mais graves ataxia, decúbito, coma e morte em 24 a 48 horas (Mac Leay, 2004).

O diagnóstico torna-se bastante fácil se, aos sinais clínicos característicos se associar a recolha de fluído escuro, nauseabundo e que não coagula, na agulha de aspiração (Van Vleet & Valentine, 2007). Pode ainda realizar-se uma cultura anaeróbica, um exame citológico ou uma identificação dos anticorpos por fluorescência (Van Vleet & Valentine, 2007). O aumento das enzimas musculares é proporcional ao dano muscular e não permite um diagnóstico da miopatia ainda que a partir deste valor seja possível estimar o prognóstico (Vengust et al., 2003). A biópsia constitui mais uma vez o método de eleição para obter um diagnóstico definitivo (Cassart et al., 2008). Microscopicamente observam-se grandes zonas de necrose envolvidas por zonas de degenerescência das fibras musculares, estas, estão normalmente acompanhadas de edema, neutrófilos polimorfonucleares e colónias bacterianas (Van Vleet et Valentine, 2007; Cassart et al., 2008). O prognóstico é muito reservado e a mortalidade elevada (Rebhun et al., 1985).

O tratamento inclui antibioterapia agressiva associada, caso seja possível, à remoção do tecido necrótico, por técnica cirúrgica (Sponseller et al., 2005). O prognóstico aumenta nas infecções por *Clostridium perfringens* (Reed et al. 2004).

#### **1.1.3.7. Miopatias hereditárias**

##### **1.1.3.7.1. Paralisia hipercalémica periódica**

A HYPP ou, em Inglês, Hiperkalemic periodic paralysis, é uma miopatia de carácter autossómico dominante que afecta cavalos Quarter horse, Apaloosas, Paint horses e todas as raças que possam ter ligação à descendência do garanhão “Impressive”, segundo estudos recentes (Cassart & Desmecht, 2009). Os cavalos afectados são normalmente cavalos de competição e muito musculados (MacLean, 1973).

Os canais de sódio dos músculos de cavalos afectados por este tipo de miopatia, tornam-se muito permeáveis à flutuação da concentração de potássio no sangue, o que pode ocorrer após uma alimentação rica neste elemento, como é o caso da luzerna (Votion, 2005). Este aumento de permeabilidade torna o músculo demasiado excitável e este irá contrair-se de forma involuntária (MacLean, 1973). Após algumas despolarizações repetidas o músculo torna-se incapaz de se excitar e ocorre uma paralisia transitória (Votion, 2005).

Os sintomas clínicos manifestam-se no momento da hipercalemia e, em geral, duram desde trinta minutos até uma hora (Lindholm, 1987). O principal sintoma demonstrado é o prolapso da membrana nictitante (Mac Leay, 2004), seguido de hipertonicidade dos músculos faciais, transpiração, fasciculações musculares, falhas na locomoção, podendo adoptar a posição de cão-sentado ou mesmo decúbito por alguns minutos (Cassart & Desmecht, 2009). Deve fazer-se um diagnóstico diferencial com o tétano, pois os sinais clínicos podem ser muito similares (Votion, 2005). A paralisia por alguns minutos é um sinal bastante comum neste tipo de miopatia, assim como o cornage devido à paralisia dos músculos do tracto respiratório superior (Votion, 2005).

Os poldros heterozigóticos para o gene em questão, não mostram quaisquer sinais até aos dois anos de idade, sendo que os homozigóticos podem ter dificuldade em alimentar-se à nascença devido à disfagia, hipertonicidade facial e obstruções periódicas do sistema respiratório superior (Cassart & Desmecht, 2009).

Clinicamente a HYPP pode ser confundida com a RER no entanto distingue-se pelo facto de que após uma crise de HYPP, o cavalo estabiliza rapidamente o que não acontece depois de um episódio de RER em que os cavalos continuam com dificuldades de locomoção e sinais de dor (MacLean 1973). Além do mais, ao contrário da RER, a HYPP não está relacionada com qualquer factor stressante e ocorre preferencialmente em cavalos na box, na maioria das vezes após alimentação (Votion, 2005).

O diagnóstico deste tipo de miopatia torna-se bastante difícil visto que as enzimas musculares, de cavalos afectados, apresentam actividades séricas entre as normas (Hoven et al., 1988). Contrariamente à grande maioria de miopatias, neste caso, a biópsia muscular e exame histopatológico não permitem um diagnóstico definitivo da doença (van der Hoven et al 1985). Normalmente, pode ser observado um aumento dos níveis de potássio de 5 a 11.7 mmol/L aquando de uma crise assim como descargas eléctricas excêntricas repetidas ao realizar uma electromiografia (van der Hoven et al 1985), no entanto este pode não estar

presente e por si só não é diagnóstico de HYPP (Votion, 2005). O diagnóstico definitivo é no entanto possível nos dias de hoje recolhendo DNA capilar do animal afectado e posterior identificação da substituição da sequência genética SCN4A (Cassart & Desmecht, 2009).

O tratamento obriga a que o cavalo tenha um nível de exercício moderado associado a uma dieta rica em hidratos de carbono, contrariamente à maioria dos tratamentos recomendados para os outros tipos de miopatias (MacLean 1973). A hiperexcitabilidade da membrana pode ser controlada através do gluconato de cálcio e a dispneia devido a obstrução da faringe ou laringe pode ser resolvida por traqueostomia (Reed et al., 2004).

A prevenção é a melhor estratégia e consiste em controlar as quantidades de potássio na alimentação assim como a adopção de um trabalho regular (Votion, 2005).

## **1.2. Revisão aprofundada da MA**

### **1.2.1. Abordagem histórica**

A MA foi descrita pela primeira vez em 1939, na Grã-Bretanha (Bowen & Craig, 1942) e, foi em 1984, depois de uma série de casos ocorridos na Escócia (Hosie et al., 1986), que esta patologia foi admitida como uma entidade específica. (Cassart et al.,2008). No Outono de 1995 mais de uma centena de cavalos morreram de MA no norte da Alemanha, onde antes nunca tinha sido diagnosticada a doença (Votion, 2010). Na Bélgica, as primeiras epizootias importantes ocorreram entre 2000 e 2002, desde então, foram reportados inúmeros casos em diversos países, sob diferentes denominações e em número crescente (Cassart et al.,2008). No ano de 2009, também foram assinalados casos no norte de França (Votion, 2010). No Outono de 2009, a Europa foi confrontada com trezentos e setenta e um casos de MA dos quais duzentos e sessenta e cinco resultaram em morte ou seja, 22% segundo estudos recentes, (Votion, 2010), estes casos distribuíram-se entre Irlanda, Bélgica, França, Alemanha, Dinamarca, Suíça, Reino Unido e Luxemburgo sendo que nos Estados Unidos da América e no Canadá, onde a doença havia sido diagnosticada pela primeira vez em 1966, os focos da doença aumentavam significativamente a partir desta data (Votion & Serateyn, 2008, a).

Ainda que as manifestações deste tipo de rabdomiólise tenham de alguma forma diminuído de 2006 a 2009, ano em que foi registado um novo surto da doença na Europa (van

Galen et al., 2009), é também verdade que a esperança de vida diminuiu passando de 33% em 2006 a 24% em 2009 (Votion & Van Galen, 2009).

Com o aumento dos casos e consequente importância dada a esta patologia, foi implementado em 2004, um grupo de alerta da MA, AMAG, ou, em inglês, Atypical myopathy alert group, na Universidade de Liège e que tenta, com a ajuda dos veterinários e proprietários de cavalos atingidos, recolher toda a informação relativamente à anamnese e sinais clínicos demonstrados, de forma a identificar os factores de risco e possível etiologia da doença (Votion et al., 2011). O objectivo final deste grupo é o de minimizar as potenciais causas de MA identificadas ao longo do tempo e desenvolver tratamentos, de forma a melhorar o prognóstico deste tipo de miopatia (Votion et al., 2011).

Finalmente, o balanço do ano de 2010, actualizado dia 07/02/2011, indica que existiram duzentos e vinte e quatro casos de MA comunicados à faculdade de Medicina Veterinária de Liège (van Galen et al., 2011)

### **1.2.2. Patofisiologia**

Os cavalos afectados por MA apresentam mudanças histológicas e bioquímicas semelhantes às miopatias de origem tóxica ou nutricional, com as quais partilha vários sinais clínicos e rabdomiólise severa, o que pressupõe, que apesar das diferentes etiologias todas evoluem da mesma forma, promovendo a degenerescência muscular (Votion & Serateyn, 2008, a).

A coloração histoquímica da ATPase do músculo afectado sugere que o processo degenerativo ocorre preferencialmente nas fibras musculares oxidativas, ou seja, as fibras tipo I, mais encontradas nos músculos respiratórios, do que as fibras glicolíticas, ou tipo II, encontradas principalmente nos músculos posturais. (Brandt et al. 1997; Cassart et al. 2007; Palencia and Rivero 2007). O armazenamento de lípidos é também mais significativo nas fibras tipo I (Cassart et al. 2007) o que está associado à observação de inúmeras inclusões lipídicas nas fibras musculares neste tipo de miopatia (Palencia & Rivero.,2008). A mitocôndria tem um papel de extrema importância na patogênese, o que está de acordo com as lesões encontradas neste organelo nos cavalos afectados por MA, que provocam a fraca capacidade oxidativa das miofibras (Votion & Serateyn, 2008, a). Recentemente, associou-se o metabolismo lipídico e eventuais deficiências na actividade das enzimas responsáveis pela b-oxidação à patofisiologia das miopatias não induzidas pelo exercício (Votion & Serateyn,

2008, a). Estas hipóteses sugerem uma origem tóxica para a disfunção do metabolismo dos ácidos gordos na MA (Cassart et al., 2008). Verificou-se que existe um defeito metabólico nos cavalos afectados pela MA que ocorre devido a uma deficiência múltipla a nível da acetil-coA desidrogenase, MADD, ou em inglês, Multiple acyl-coA dehydrogenase deficiency (Votion et al., 2011), que utiliza o dinucleótido adenina flavina, FAD, como co-factor (Votion & Serteyn, 2008, a), bloqueando o metabolismo energético mitocondrial dos ácidos gordos (Votion et al., 2011). Estas enzimas catalisam as reacções de oxidação-redução com a ajuda de uma coenzima derivada da riboflavina ou vitamina B2 (Van Galen et al, 2008). Desta forma, a MADD impede a fosforilação oxidativa dos substratos lipídicos, ou seja, impede a melhor forma de gerar energia pela mitocondria, o que por sua vez irá conduzir a um episódio de rabdomiólise severa especialmente nos músculos respiratórios (Votion et al., 2011). Os animais ficam assim dependentes do metabolismo dos hidratos de carbono para o seu suporte energético (Votion et al., 2011).

O diagnóstico de MADD efectua-se pelo perfil característico dos ácidos orgânicos (etilmalónico e 2-metilsuccínico), conjugados glicínicos (isovalerato, butirato e hexanoato) e acetilcarnitinas de cadeia curta (menos de 10 átomos de carbono) presentes na urina e plasma (van der Kolk et al., 2010). Estudou-se a possibilidade de que a associação de desidrogenases mitocondriais que utilizam o FAD como cofactor a micotoxinas poderiam provocar um efeito catabólico irregular que seria o principal factor no desenvolvimento da MA (van der Kolk et al., 2010).

A toxina do *clostridium sordellii* (TcsL), é formada por uma cadeia proteica única que actua pela desregulação das funções de sinalização, tradução, remodelação citoesquelética, progressão do ciclo celular e transcrição, o que leva a danos citotóxicos e citopáticos (Voth and Ballard, 2007).

A microscopia por transmissão electrónica mostra uma degenerescência ultra estrutural das fibras musculares esqueléticas e cardíacas de cavalos afectados por MA idêntica àquela provocada pela toxina TcsL injectada em ratinhos (Unger-Torroledo et al., 2010). Neste mesmo estudo verificou-se também a presença de TcsL na miofibras de cavalos com MA o que indica que esta toxina tem um papel importante ou mesmo letal no desenvolvimento da doença (Unger-Torroledo et al., 2010).

### 1.2.3. Epidemiologia

Apesar da MA não ser uma doença contagiosa, vários cavalos de um mesmo grupo podem ser afectados, visto que as características do pasto parecem ser a causa predisponente a este tipo de miopatia (Votion & Serteyn, 2008, a). Terrenos com vales ou depressões, com áreas húmidas, com um curso de água nas proximidades, envolvidos por árvores, principalmente do tipo *Acer pseudoplatanus* mais comumente conhecido por Plátano bastardo que se acredita ter uma associação directa à MA (Votion et al., 2011) e ainda terrenos onde ocorreu a morte de outros animais, são propícios ao desenvolvimento deste tipo de rabdomiólise (Votion & Serteyn, 2008, a). A suspeita de MA é excluída se o cavalo estiver confinado à box (Votion et al., 2011).

A doença ocorre principalmente nos meses de Outono, (curiosamente ocorreram mais casos nos Outonos mais quentes que o normal (Votion et al., 2011) e alguns casos na Primavera (Votion & Serteyn, 2008, a). Até à data, não foi reportado nenhum caso ocorrido no Verão (Palencia & Rivero, 2008). Acredita-se ainda que existe um risco acrescido de MA em animais sujeitos a condições climáticas rigorosas, tais como ventos ou chuvas, e com baixa incidência de radiação solar (van der Kolk et al., 2010).

Cavalos jovens não desbastados, com idade inferior a três anos ou cavalos reformados com idade superior a dezoito anos são predominantemente afectados (Votion et al., 2011), no entanto, cavalos de todas as idades, assim como, burros e zebras podem ser afectados por esta doença (Votion et al., 2011).

Animais com condição corporal normal ou fraca, não exercitados estão igualmente predispostos (Votion et al., 2011). Ainda que não pareça haver predisposição de sexo ou raça, as fêmeas são mais frequentemente afectadas, provavelmente porque existem mais animais deste sexo no pasto (Palencia & Rivero.,2008). Estão menos sujeitos ao desenvolvimento de MA, cavalos com excesso de peso, vacinados, desparasitados e trabalhados regularmente assim como aqueles que têm água potável e blocos de sal à disposição (Votion & Serteyn, 2008, a).

O manejo é outro factor essencial a ter em conta e acredita-se que o stress predispõe os animais a desenvolver um episódio de MA (van der Kolk et al., 2010). De acordo com dados recentes, muitos dos animais afectados por MA, receberam feno suplementar e/ou uma alimentação complementada à base de aveia durante o Outono (Votion et al., 2011) sendo que a doença teve menos tendência a manifestar-se em animais aos quais foi dado um alimento complementar ao longo do ano (van der Kolk et al., 2010). Foi ainda realizado um estudo

indicando que os cavalos alojados em estábulos durante as épocas de maior frio ou chuvas desenvolveram menos episódios de MA (van der Kolk et al., 2010). Finalmente, está descrito que, remover folhas mortas e dejectos e promover a rotação das pastagens e tratá-las pode ajudar a reduzir a incidência da doença (van der Kolk et al., 2010).

#### 1.2.4. Etiologia

A causa de MA continua desconhecida no entanto até à data diversas teorias foram propostas (Votion & Serteyn, 2008, a). Produtos tóxicos como os ionóforos, os herbicidas, os nitratos e os nitritos, pareciam implicados na doença, no entanto, foram efectuados estudos que comprovam a sua inexistência, nos animais afectados por MA (Whitwell et al. 1988; Brandt et al. 1997). Suspeitou-se igualmente que a doença poderia ser provocada devido à intoxicação por uma fitotoxina, mas as plantas tóxicas para os cavalos não se encontravam presentes nas pastagens de todos os cavalos afectados (Votion et al. 2007). Finalmente, não foi identificada infecção viral nos diversos casos de MA (Whitwell et al. 1988; Brandt et al. 1997; Delguste et al. 2002).

A relevância da deficiência em antioxidantes tais como o Selénio está ainda por definir no desenvolvimento da MA (Votion et al., 2011), pois ainda que esteja confirmada a capacidade preventiva da vitamina E e do Selénio contra as micotoxicoses (Votion & Serteyn, 2008, a), estes elementos raramente exercem uma actividade preventiva ou promovem uma melhoria de sinais clínicos em casos de MA (Votion et al., 2011).

Nos dias de hoje, existem três hipóteses fundamentadas para a possível etiologia da MA (Votion et al., 2011).

A primeira hipótese sugere a participação de microorganismos anaeróbicos como o *Clostridium* (Cassart et al., 2008). Recentemente foi demonstrada uma associação entre a toxina letal proveniente do microorganismo *Clostridium sordelli* (Unger-Torroledo et al. 2010) e *Clostridium Bifermantans* à MA (Votion & Serteyn, 2008, a, a). Esta bactéria está presente no meio ambiente de forma natural mas só algumas pastagens comportam risco de se tornar infecciosas para os animais (van der Kolk et al., 2010). Assim, o estudo do meio visa definir as condições específicas para o desenvolvimento da toxina por estas bactérias (Van der Kolk et al., 2010). As análises de sangue de animais afectados permitem verificar a existência de uma resposta imunitária, o que confirma uma infecção por um microorganismo (Unger-

Torroledo et al., 2010). Estudos demonstraram a presença de *C. sordellii* ou *C. bifermentans* no intestino de cavalos afectados por MA (Eberle et al., 2006).

Presentemente, uma segunda hipótese estudada neste momento sugere que alguns fungos microscópicos poderiam promover o desenvolvimento da MA pela contaminação das folhas de *Acer pseudoplatanus*, à qual se dá o nome de “doença das manchas negras do *Acer pseudoplatanus*” e que ocorre precisamente no Outono, estação em que se manifesta também a maior parte dos casos deste tipo de rabdomiólise (Westermann et al., 2008). As folhas de *Acer pseudoplatanus* adquirem um aspecto manchado de cor negra e com um contorno amarelo (Van der Kolk e tal. 2010). Foi efectuado um estudo em que catorze cavalos afectados por MADD, dos quais sete foram confirmados por técnicas bioquímicas, e todos eles tinham tido acesso a folhas de *Acer pseudoplatanus* cobertos de manchas negras (van der Kolk et al., 2010). Demonstrou-se no mesmo estudo, que existia um aumento de cavalos afectados por MADD proporcional à acumulação de folhas mortas deste tipo de arvore nas pastagens (van der Kolk et al., 2010).

Finalmente a terceira hipótese estudada actualmente, acusa a possibilidade de que uma cultura fúngica poderia contaminar as forragens e a erva morta (van Galen et al., 2011). A implicação destes microorganismos continua a ser estudada pela colheita de material nas pastagens de cavalos afectados, principalmente em locais húmidos. (van Galen et al. 2011). Um estudo confirmou a presença de fungos da espécie *Cortinarius dermocybe uliginoso* numa pastagem de cavalos afectados por MA na Holanda (van der Kolk et al., 2010). Nas pastagens de cavalos afectados foram também identificados microorgsnismos capazes de produzir micotoxinas como a *Trichoderma*, a *Alternaria*, o *Cladosporium*, o *Aspergillus* e o *Penicillium* (van der Kolk et al., 2010).

#### 1.2.5. Sinais clínicos

O termo “atípica” faz referência à particularidade de aparecimento da condição visto que este tipo de miopatia afecta cavalos no pasto, em que a alimentação não ultrapassa o seu gasto energético, que não foram sujeitos a nenhum tipo de exercício em excesso, exceptuando em alguns casos em que foram submetidos a exercício imediatamente antes do início dos primeiros sintomas (Van Galen et al., 2008), e que não apresentam carências significativas em vitamina E e Selénio (Votion, 2004). Cavalos afectados pela MA têm a particularidade de

desenvolver os sinais clínicos de forma extremamente rápida e com um desfecho fatal em cerca de 12 a 72 horas em grande parte dos casos (Cassart et al.,2008).

Geralmente, os animais apresentam: fraqueza, rigidez muscular (Votion, 2010), tremores (Votion, 2004), transpiração localizada ou generalizada que pode ser mais ou menos profusa dependendo dos casos, dificuldade em mover-se (Votion, 2010), com decúbito lateral ou esternal persistente e muitas vezes incapacidade total em levantar-se (Votion, 2004). Os animais encontram-se normalmente em boa condição corporal e mantêm o apetite (Votion.,2004), que pode mesmo estar exacerbado (Votion, 2010). As mucosas podem estar normais (Van Galen et al., 2008), congestivas (Van Galen et al., 2008), cianóticas ou ictéricas e os animais podem estar bastante deprimidos (Votion, 2010). É bastante frequente observar-se taquipneia e dispneia frequentemente, devido à degeneração dos músculos intercostais e diafragmático (Votion., 2004). É também frequente ocorrer disfagia e pedalar nos animais afectados por MA (Votion., 2004).

Normalmente estes animais apresentam uma motilidade intestinal normal, com ausência de dor, ainda que neste ponto, nem todos os autores estejam em concordância (Votion, 2010). A presença ou ausência de hipertermia nos casos de MA é igualmente fonte de discórdia entre os diferentes autores (Votion., 2004). Alguns animais apresentam-se em hipotermia (Votion, 2010). Um dos parâmetros mais frequentemente presentes é o de uma urina anormalmente escura (Votion, 2010), assim como uma bexiga muito distendida à palpação, que pode ser acompanhada de disúria e que pode induzir sintomas de cólica G. (Van Galen et al., 2008). Pode ainda observar-se, ocasionalmente, edemas, taquicardia, sopros e arritmias (Van Galen et al., 2008), assim como diáteses hemorrágicas musculares em animais com tendência a hemorragias (Votion., 2004).

#### **1.2.6. Achados laboratoriais e histopatológicos**

A concentração das enzimas musculares no soro de animais afectados por MA está extremamente elevada, o que confirma a severa rabdomiólise (Votion et al., 2011). Entre estas, destaca-se a actividade da enzima creatinina fosfoquinase (CK) que pode estar acima de 100000 UI/I e pode deter um bom valor prognóstico em casos subclínicos (Votion, 2004). Em casos agudos, os valores de CK podem não ser conclusivos e deve ser medida a pressão parcial de Oxigénio intra-arterial, PaO<sub>2</sub> arterial, já que o decréscimo deste parâmetro está directamente associado à deterioração do animal e permite obter um prognóstico relativo ao

caso (Votion & Serteyn, 2008, a). Se PaO<sub>2</sub> for inferior a 70 mm Hg deve proceder-se à eutanásia (Votion & van Galen, 2009). No caso da enzima CK permanecer em valores abaixo de 10000 UI/l o diagnóstico torna-se difícil e deve ser tido em conta, que os valores mais elevados desta enzima podem não ser identificados aquando da primeira análise de sangue (Van Galen et al., 2008). A AST e lactato desidrogenase total, LDHtot, são outros valores a registar (Votion., 2004). Das enzimas hepáticas encontradas entre os valores normais a bastante elevados, destacam-se: a ALT, a fosfatase alcalina, FA, a ALP, a  $\gamma$ -glutamyl transferase, GGT, e a sorbitol desidrogenase, SDH, (Votion., 2004). Encontra-se, com menor frequência, uma hipofosfatémia, uma hiponatrémia e uma hipocalcémia (Votion, 2004). Estas alterações são muitas vezes resultado do dano renal secundário à mioglobínúria apesar de as lesões renais compatíveis com tais alterações não serem permanentemente encontradas no exame post-mortem (Votion, 2004). A ureia e creatinina assim como os perfis hematológicos, não mostraram alterações significativas (Votion, 2004). A urianálise é de valor limitado devido à mioglobínúria e conseqüente aumento da opacidade urinária que condiciona inúmeros testes, além de que se torna difícil diferenciar entre a mioglobina e hemoglobina (Votion, 2004). No entanto, quando foi possível realizar as análises urinárias adequadamente, encontraram-se vestígios de albumina, hemoglobina e grandes quantidades de mioglobina na urina de cavalos afectados por MA (Votion, 2004). Pode ainda servir de diagnóstico, a presença de perfis de ácidos orgânicos característicos e acetilcarnitinas tanto na urina como no plasma visto que esta característica permite indentificar um cavalo com MA (Van Galen et al., 2008). É muito frequente existir uma hiperlipémia nestes animais, esta pode ainda estar associada a uma hiperglicémia e/ou a um desequilíbrio electrolítico (Votion & Serteyn, 2008, a). Outro achado comum nos casos de MA é a detecção de indicadores de dano miocárdico, como é o caso da troponina (Votion & Serteyn, 2008, a), associada na maioria dos casos a uma neutrofilia (Votion & Serteyn, 2008, a).

Um diagnóstico definitivo de MA pode ser obtido pela histologia do músculo, através da realização de uma biópsia dos músculos posturais como é o caso do músculo braquial, do músculo esternocefálico e dos músculos da espádua (Votion, 2010). Os músculos intercostais são outro local indicado para a biópsia e os músculos preferencialmente escolhidos no caso de um exame post-mortem, visto serem normalmente, os mais atingidos (Votion, 2010). A alteração microscópica mais específica da MA corresponde às acumulações lipídicas nas fibras tipo I, que advêm da necrose de Zenker (Van Galen et al., 2008). Uma reacção

enzimática com a miosina ATPase permite certificar que só as fibras tipo I degeneraram (Votion, 2004). Os achados histológicos incluem ainda: dano renal com nefrose, degenerescência epitelial, depósito de proteína nos túbulos e em alguns vasos observa-se um conteúdo vermelho e granuloso na cápsula de Bowman dos glomérulos renais (Votion, 2004). Alguns estudos acusam a presença de cilindros de mioglobina nos túbulos renais (Votion, 2004). A nível gastrointestinal podem observar-se lesões de gastrite aguda com erosões da mucosa (Votion, 2004). No fígado o parâmetro histológico mais frequente nos casos de MA é a presença de células com inúmeros vacúolos no seu interior descrita como degenerescência lipídica (Votion, 2004). Nos pulmões observa-se frequentemente uma congestão e edema por vezes acompanhado de uma infiltração de macrófagos ou com conteúdo hemorrágico (Votion, 2004). Apesar de não ser consensual entre todos os autores alguns descrevem a degenerescência do miocárdio, de quando em vez, com inclusões hemorrágicas (Votion, 2004). A coloração Sudan III revelou a acumulação de lípidos nas fibras musculares do miocárdio (Votion, 2004).

Aquando da necrópsia, o achado mais comum é a presença de urina escura na bexiga (Votion, 2004). Foi também documentada uma congestão generalizada e modificações renais com coloração pálida ou muito escura do córtex e medula (Votion, 2004). Foi também identificado por diversas vezes, conteúdo gastrointestinal hemorrágico mas com pouco valor diagnóstico (Van Galen et al., 2008).

### **1.2.7. Diagnóstico diferencial**

O diagnóstico diferencial para a MA engloba todas as doenças que provocam fraqueza súbita, miopatia severa e /ou morte súbita (Votion, 2004), no entanto, as doenças com as quais se torna mais pertinente fazer um diagnóstico diferencial, têm origem neurológica ou muscular (Votion, 2004).

As afecções que partilham maior número de semelhanças com a MA são: a forma aguda de “grass sickness”, o botulismo, a síndrome de rabdomiólise equina, a parésia hipercalémica periódica, a miopatia nutricional, as diferentes miopatias de origem tóxica, a miopatia pós-anestésica, o tétano e finalmente a piroplasmose (Votion, 2005).

A melhor forma de diferenciar estas doenças tem por base a realização de uma anamnese detalhada, com observação criteriosa dos sinais clínicos seguida do exame clínico (Votion, 2004). Este exame pode ser iniciado por uma palpação rectal que poderá ajudar a

identificar um caso de MA, pela bexiga anormalmente distendida na ausência de outras alterações (Votion, 2004). Elevadas concentrações de CK, que podem estar associadas a uma mioglobínúria, permitem confirmar um diagnóstico de miopatia que pode eventualmente ser especificado através de uma análise histopatológica da biópsia (van Galen et al., 2011).

### **1.2.8. Tratamento**

Visto que a etiologia da MA continua incerta o tratamento do cavalo atingido por MA é de suporte e visa diminuir a dor, limitar o dano muscular e corrigir os desequilíbrios electrolíticos e ácido-básicos (Van Galen et al., 2008). Manter a hidratação e proteger a função renal, que nestes casos pode ficar comprometida quer pela hipovolémia quer pela mioglobínúria, são os passos mais importantes a adoptar no tratamento do cavalo com MA (Van Galen et al., 2008).

Sempre que possível deve-se transportar os animais para um local confortável e com temperaturas amenas de forma a evitar a hipotermia e facilitar a intervenção terapêutica (Votion & Serteyn, 2008, a). Muitos autores considerem a MA como uma miopatia indolor, no entanto visto que ocorre um enorme dano muscular, devem ser invariavelmente administrados analgésicos e AINS (Votion, 2010). Os diagnósticos diferenciais devem ser analisados antes da administração do tratamento, principalmente no caso de estarem presentes sintomas de cólica (Votion & van Galen, 2009). Antes de ter um diagnóstico definitivo deve utilizar-se agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos entre os quais a xylazina, a detomidina e a romifidina que provocam uma boa sedação mas também um miorelaxamento e uma analgesia visceral (Votion & van Galen, 2009). A estes podem ser associados AINS como é o caso da flunixinina meglumina tendo em conta que estes medicamentos podem mascarar os sintomas de cólica (Votion & van Galen, 2009). A administração de antioxidantes entre os quais suplementos de Vitamina E e Selénio são muitas vezes recomendados apesar de não estar definido a sua capacidade benéfica para o estado do animal (Votion & Serteyn, 2008, a). Pode ser interessante a administração de antibióticos de largo espectro como o trimetropim-sulfa para prevenção de uma eventual cistite G. (Van Galen et al., 2008). A restauração dos níveis de cálcio é outro factor importante a considerar no tratamento da MA (Votion & Serteyn, 2008, a).

Torna-se imperativo para o bem-estar do animal proceder ao esvaziamento da bexiga regularmente sempre que esta aparecer distendida (Votion & van Galen, 2009). Visto que a

MA está relacionada com o metabolismo lipídico deve ser administrado uma alimentação rica em hidratos de carbono preferencialmente por via oral, ou realizar-se uma esofagostomia no caso de animais que apresentem dificuldades em deglutir (Votion & Serateyn, 2008, a). Pode administrar-se igualmente glucose a 5%, 2ml/kg IV, ou por via oral, 0,5 g/kg BID, (van Galen et al., 2008). A glucose assegura ainda um suporte do metabolismo hepático pela diminuição da gluconeogénese (Van Galen et al., 2008). Durante este processo torna-se necessário avaliar a hiperglicémia e hiperlipémia e prever a eventual administração de insulina, 15-30 IU SC, (Votion & Serateyn, 2008, a) e heparina, 40-120 UI /kg BID SC, (Van Galen et al., 2008). Os cavalos afectados por MA podem ainda ser suplementados com crómio, 5 mg *per os*, de forma a aumentar a sua sensibilidade à insulina e estimular o seu aproveitamento energético a nível intersarcoplasmático (Anderson, 2008; van Galen et al., 2008). Uma outra possibilidade para aumentar a eficácia do metabolismo lipídico é a administração de carnitina IV apesar de não existirem estudos que demonstrem a sua eficácia. (van der Kolk et al., 2010)

No caso de os valores de PaO<sub>2</sub> se encontrarem entre 75 e 85 mm Hg deve ser administrado oxigénio artificialmente de forma a manter este parâmetro acima de 85 mm Hg. (Votion & Serateyn, 2008, a)

A eutanásia torna-se a única opção nos casos de MA em que ocorre uma dispneia severa ou devido a lesões extensas no músculo cardíaco (Van Galen et al., 2008), no entanto, alguns autores defendem que se deve optar pela eutanásia sempre que a pressão parcial de oxigénio for inferior a 70 mm Hg (Votion & Serateyn, 2008, a).

De acordo com dados recentes, os cavalos afectados por MA, encontram-se igualmente afectados por MADD, (Westermann et al. 2008) sendo que a última resulta de um defeito na riboflavina, ou seja, vitamina B12, poderia ser benéfico suplementar os animais com este elemento (van Galen et al., 2008).

No caso de ser aceite a hipótese de uma infecção por clostrídio (Delguste et al. 2002; Gerber et al. 2006), a administração de metronidazol, 15 ml/kg q 8h *per os*, pode ser benéfica assim como o antisoro de Botulismo tipo C e D (Gerber et al. 2006).

Finalmente, no caso de esta hipótese ser confirmada, poderia ser instituída uma vacina contra o *C. sordellii* como tratamento profilático (Unger-Torroledo et al., 2010).

### 1.2.9. Prognóstico

Uma vez presentes os sintomas de MA, o prognóstico é muito reservado e só 24% dos cavalos sobrevive (Votion et al., 2011), desta forma torna-se muito importante apostar na prevenção da doença, tendo em conta todos os factores de risco assinalados ao longo da deste trabalho e com especial atenção à epidemiologia da doença (Votion et al., 2011). Apesar da elevada taxa de mortalidade, os veterinários devem estar conscientes de que os animais têm possibilidade de recuperar (Van Galen et al., 2008).

Os sinais de bom prognóstico documentados incluem: respiração normal com pressões parciais de oxigénio arterial normais e ausência de decúbito persistente (Votion et al. 2007).

Devem medir-se as concentrações das enzimas musculares, em particular a CK nos dias seguintes, mesmo que o animal apresente melhoria dos sinais clínicos, de forma a ter um bom valor prognóstico (Van Galen et al., 2008).

#### **1.2.10. Prevenção**

Assim que se suspeita de MA num animal todos os cavalos que partilham a mesma pastagem devem ser recolhidos em boxes ou, quando tal não for possível, devem ser no mínimo removidos da pastagem onde ocorreu o episódio de MA (Votion & Sertheyn, 2008, a). Os cavalos de menos de 3 anos ou de mais de 18 anos devem ser privilegiados, pois apresentam maior risco de contrair a doença (Votion, 2010), e devem ser atentamente vigiados nas 72 horas seguintes e/ou, se possível, deve ser determinado o valor de CK durante os dias seguintes nestes animais (Votion, 2010).

Depois de um trabalho exaustivo da parte dos membros do grupo de alerta da MA, AMAG, indicaram as seguintes medidas preventivas: castração dos animais, permissão ao excesso de peso, desparasitação frequente, vacinação actualizada e exercício regular (Votion et al., 2011).

Quanto ao manejo aconselha-se limitar o tempo dos animais nas pastagens, evitando que aí permaneçam durante o dia e a noite, principalmente no Outono e Primavera (Votion, 2010). Sempre que possível, deve-se retirar os cavalos da pastagem no caso de condições climáticas rigorosas como ventos ou chuvas ou no caso de estarem previstas temperaturas muito baixas (Votion et al., 2011). Os cavalos na pastagem devem ser suplementados com silagem e misturas completas principalmente no Outono e evitar os complementos à base de aveia nesta estação, alimentados com palha e ração completa no inverno e promover uma ração suplementar na Primavera e Verão (Votion et al., 2011). Igualmente, como forma de

prevenção, os animais devem ter acesso ilimitado a água potável e a um bloco de sal (Votion, 2010).

Finalmente em relação à escolha e manutenção das pastagens deve-se escolher terrenos suavemente inclinados ou mesmo planos (Votion et al., 2011), evitar as pastagens em que ocorreu a morte de outros cavalos (Votion, 2010), identificar árvores do tipo *Acer pseudoplatanus* e impedir o acesso dos cavalos às suas folhas no caso de estas estarem presentes na propriedade (Votion et al., 2011), não dispor o feno no solo particularmente em ambientes húmidos, promover a limpeza de folhas mortas no terreno, diminuir o acesso às zonas húmidas e retirar todas as plantas potencialmente tóxicas (Votion, 2010). Aconselha-se como boa prática de manejo, não dispor o estrume nas pastagens e se possível removê-lo manualmente (Votion, 2010), pois tal actua como medida preventiva contra o crescimento de microorganismos (Votion, 2010). As pastagens devem ser ainda tratadas regularmente (Votion, 2010).

No caso de se estabelecer uma relação inequívoca entre o *Clostridium sordellii* e o aparecimento de MA poderia idealizar-se uma seroterapia e/ou uma vacinação preventiva (Votion, 2010).

O AMAG, nascido em 2004 em Liège aposta na prevenção, recolhendo ao longo dos anos todas as informações geográficas, climáticas, demográficas, clínicas e medidas adoptadas em cada caso de MA diagnosticado graças à ajuda dos proprietários e veterinários e assim estabelecer os factores de risco predisponentes à patologia de forma a minimizar a sua incidência (Votion et al., 2011).

### **1.3. Objectivos do estudo**

O objectivo neste estudo foi, acima de tudo, descrever detalhadamente a MA visto que se trata de uma doença muito pouco documentada, com o intuito de aumentar os diagnósticos da doença e discutir as etiologias possíveis mais recentemente apontadas para a MA segundo diversos artigos de revisão e mesmo artigos todavia não publicados. Tivemos igualmente como objectivo de um ponto de vista mais pratico, neste trabalho, propor um questionário epidemiológico que permitiu recolher informação acerca dos factores de risco associados à MA que irão permitir definir medidas preventivas para a doença e finalmente um questionário clínico, que irão permitir uma descrição consensual dos sintomas manifestados por esta síndrome. Finalmente, todos os dados recolhidos e informações analisadas têm por objectivo

desenvolver o quadro da doença de forma a encontrar um tratamento adequado a este tipo de miopatia.

#### **1.4. Justificação do estudo**

O estudo justifica-se pelos sintomas agudos, inesperados e muitas vezes fatais provocados pela MA. A natureza emergente deste tipo de miopatia torna essencial um estudo aprofundado da condição a nível clínico, epidemiológico e etiológico de forma a diminuir-se os casos deste tipo de doença cujas perdas são já bastante significativas.

#### **1.5. Materiais e Métodos**

##### **1.5.1. Caracterização da população estudada**

Os dados analisados neste trabalho, reportam-se a equídeos recebidos por referência no Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária da universidade de Liège, entre Outubro e Dezembro de 2010, com anamnese e sintomas sugestivos de MA.

##### **1.5.2. Critérios de inclusão**

Os catorze casos inicialmente suspeitos de MA foram divididos em quatro categorias: casos confirmados (CC), casos com elevada probabilidade (CEP), casos duvidosos (CD) e casos em que se obteve outro diagnóstico (COD).

Os casos cuja biópsia não foi objecto de análise histopatológica mas que, no entanto, a anamnese ou sinais clínicos e laboratoriais frequentemente associados na literatura a casos de MA, foram classificados como EP. Os parâmetros valorizados para esta classificação foram, permanência na pastagem, fraqueza, rigidez, recusa em mover-se, valores anormalmente altos de CK, mioglobínúria e/ou presença de folhas de *Acer pseudoplatanus* nas pastagens onde permaneciam estes animais.

Os casos definidos como duvidosos, são aqueles que apesar da inicial suspeita da doença devido à anamnese e sinais clínicos, nem os valores de CK, nem a biópsia permitiram confirmar ou excluir o diagnóstico definitivo de MA.

Finalmente, alguns casos suspeitos de MA foram classificados com outro diagnóstico. O diagnóstico definitivo foi estabelecido através de biopsia e correspondentes métodos histopatológicos.

### **1.5.3. Recolha de dados**

Os dados foram recolhidos através de um questionário elaborado pelo Hospital equino da Universidade de Liège em que se obteve informação orientada em três grandes grupos: Anamnese e condições da pastagem, sinais clínicos apresentados e finalmente manejo destes animais e das pastagens em que se encontravam. As repostas a este questionário foram obtidas graças à participação dos donos e dos veterinários presentes na avaliação inicial do animal afectado.

O questionário estabelecido identificou o género, a raça, a idade, a condição corporal, estado de vacinação e desparasitação e ainda a utilização do animal. Foi indicado se houve um esforço físico ou comportamento anormal nas 48 horas que antecederam o episódio de miopatia assim como os sinais clínicos que levaram à entrada no hospital. Casos de miopatia anteriores foram registados. Foi recolhida informação relativa ao tempo que o animal permaneceu na pastagem, quando ocorreu o episódio de miopatia e no caso de existirem cavalos na mesma pastagem se estes apresentaram sintomas. Também se registou a informação relativamente à ocorrência de mortes de outros cavalos nessa mesma pastagem.

Em relação à pastagem em que estava o cavalo afectado, o proprietário indicou: a sua distribuição geográfica, a existência de um curso de água nas proximidades, a sua dimensão e inclinação, as características hidrofílicas ou hidrofóbicas do solo e as condições climáticas às quais esteve exposta antes do episódio de MA. Foram também pedidas informações acerca da existência de árvores no terreno principalmente do tipo, *Acer pseudoplatanus* e a identificação de manchas negras nestas folhas.

O veterinário indicou o estado geral do animal indicando o seu nível de hidratação, pulso, temperatura das extremidades, frequências cardíaca e respiratória, presença de dispneia, indicar se o animal defecou e a motilidade intestinal presente no momento da avaliação inicial. Foi igualmente registada a posição em que o animal foi encontrado. Avaliou-se em conjunto com o veterinário, os sintomas manifestados pelo animal, entre os quais se sugeriu fraqueza, rigidez, tremores, transpiração, recusa em mover-se ou mesmo incapacidade de levantar-se, se o animal pedalou tal deve ser referido bem como se tivesse

mostrado sinais de depressão, anoréxia, apetite aumentado ou disfagia. Foi ainda registado animais com tendência a hemorragias, com icterícia ou com edemas. Foi necessário referir se os animais se apresentavam com dor ou sintomas de cólica, assim como foi importante notar a presença de mioglobínúria. Ao efectuar o exame clínico foram indicadas anomalias à palpação rectal, sempre que foi possível a sua realização, dando especial importância à presença de uma bexiga distendida. Verificou-se, sempre que possível, a existência refluxo gástrico aquando da colocação da sonda nasogástrica. Finalmente, o veterinário indicou os tratamentos no caso de estes terem sido administrados antes da entrada no hospital.

A avaliação do maneio teve em conta o acesso do animal a água potável, a distribuição regular de alimento e a sua qualidade, a existência de uma alimentação complementar e ainda de um bloco de sal. O maneio das pastagens foi igualmente avaliado e o proprietário indicou se a pastagem foi tratada regularmente e se foram retirados os dejectos e folhas mortas no caso de estas estarem presentes ao longo do tempo.

#### **1.5.4. Análises laboratoriais e histopatológicas**

O sangue foi recolhido em todos os cavalos por venopunção jugular e o soro congelado e guardado até análise. Foi medida a actividade da CK que permitiu inserir um dos casos como tendo alta probabilidade de MA por ter um valor de CPK superior a 100000 UI/L, no entanto a MA foi confirmada em casos com valores de CPK a partir de 20360 UI/L neste estudo. O diagnóstico de MA foi confirmado por biópsia, graças à realização de uma análise histológica indicativa um processo multifocal compatível com degenerescência de Zenker e necrose das fibras musculares subescapulares e intercostais ou em ambos (Votion, 2010).

#### **1.5.5. Análise estatística**

Foi utilizada uma análise descritiva para descrever a análise de casos. Esta ferramenta tornou-se a mais indicada visto que o tamanho reduzido da amostra não permite fazer a inferência e não são conhecidos parâmetros que permitissem comparar estes casos com dados de anos anteriores visto que se trata de uma doença emergente e sobre a qual existem poucos estudos.

### **1.6. Resultados**

Os casos confirmados de MA constituem 28,6% da população, os de elevada probabilidade 21,4%, os duvidosos 35,7% e finalmente, nos restantes 14,3% da população foi finalmente estabelecido um diagnóstico definitivo de outra miopatia, apesar da suspeita inicial de MA, e foram, por essa razão foram retirados dos resultados assim como da discussão.

### 1.6.1. Anamnese

A idade dos cavalos estudados varia entre os 8 meses e os 29 anos, sendo que de entre os casos confirmados e de elevada probabilidade, a maioria tem idade inferior a 2 anos, existindo também um grupo elevado de cavalos com mais de 19 anos.

**Gráfico 1.** Variação de idades entre os CC e CEP para MA recolhidos entre os meses de Outubro a Dezembro 2010

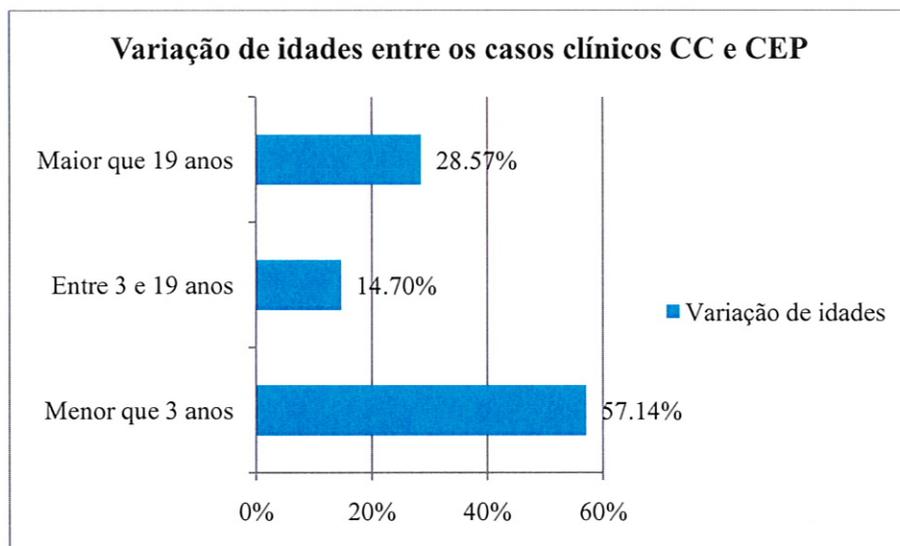


Gráfico comparativo expresso em percentagem relativamente aos CC e CEP.

Os casos de MA ocorreram maioritariamente em poneys, 3 raças de cavalos, e um burro. Uma grande percentagem de animais afectados eram fêmeas. Cavalos em condição corporal normal foram principalmente afectados por MA sendo que alguns se apresentavam magros mas nenhum em sobre peso.

**Quadro 1.** Dados descritivos da população de CC, CEP e CD para MA recolhidos no período de Outubro a Dezembro 2010.

<b>Identificação</b>	<b>CC</b>	<b>CEP</b>	<b>CD</b>	<b>nº respostas</b>
machos (%)	0%	33%	0%	12
fêmeas (%)	75%	33%	80%	12
castrados (%)	25%	33%	20%	12
peso normal (%)	50%	100%	80%	12
magros (%)	50%	0%	20%	12
PSI (%)	25%	0%	0%	1
Halfinger (%)	25%	0%	33%	10
burro (%)	0%	0%	33%	10
poney (%)	0%	67%	0%	10
sela frances (%)	50%	33%	0%	10
Fjord (%)	0%	33%	0%	10
cavalo de tração (%)	0%	0%	33%	10
idade meses (média)	84	108	163	12
idade meses (DP)	108	145	112	12
peso Kg (média)	343	350	617	8
peso ( DP)	144	0	333	8

Quadro comparativo expresso em percentagem relativamente aos CC, CEP e CD assim como média e desvio padrão da idade e peso. O quadro indica igualmente o número de respostas recolhidas para cada um dos dados.

A vacinação e desparasitação foi conhecida em 8 casos sendo que só um animal não estava vacinado e outro não era desparasitado. Nenhum animal apresentava historial de miopatias anteriores. Nenhum dos CC e CEP foram sujeitos a um esforço físico nas 48 horas que precederam o episódio de miopatia no entanto a maioria de entre CC para MA demonstraram um comportamento anormal nas 48 horas que antecederam os primeiros sintomas que constitui em prostração e decúbito frequente na generalidade dos casos.

### **1.6.2. Anamnese relacionada com a pastagem**

A relação entre os animais afectados e as características da pastagem foram devidamente definidas em 66,7% dos casos estudados. Todos os animais estavam na pastagem quando ocorreu o episódio suspeito de MA e já se encontravam na pastagem há pelo menos 4 dias. Todos os casos se encontravam há relativamente pouco tempo nas pastagens

variando de 4 a 30 dias excepto num dos CC que estava na pastagem há 6 meses. Uma pequena parte de entre os CEP e CD eram estabulados durante a noite sendo que todos os outros, incluindo todos os CC, se encontravam permanentemente na pastagem. Na generalidade os animais tiveram acesso a água potável no entanto, o bloco de sal só está presente para alguns de entre os CEP. Todos os casos D haviam sido complementados com feno quando ocorreu o episódio suspeito de MA assim como metade dos CC mas nenhum de entre os casos EP.

**Quadro 2.** Dados relativos à anamnese da população de CC, CEP e CD para MA recolhidos no período de Outubro a Dezembro 2010.

Anamnese	CC	CEP	CD	nº respostas
cavalos vacinados (%)	50%	100%	100%	8
cavalos desparasitados (%)	100%	100%	75%	8
Esforço 48h antes (%)	0%	0%	20%	12
Comportamento anormal 48h antes (%)	75%	0%	0%	12
Animais utilizados para passeio (%)	50%	0%	33%	8
Animais sem qualquer utilização (%)	50%	100%	67%	8
Episódios de miopatia anteriores (%)	0%	0%	0%	8
episódio de MA em Outubro (%)	25%	67%	20%	12
episódio de MA em Novembro (%)	75%	33%	40%	12
episódio de MA em Dezembro (%)	0%	0%	40%	12
Tempo em dias nesta pastagem (média)	115	23	17	7
Tempo em dias nesta pastagem (DP)	95	11	18	7

Quadro comparativo expresso em percentagem relativamente aos CC, CEP e CD assim como média e desvio padrão do tempo passado na pastagem. O quadro indica igualmente o número de respostas recolhidas para cada um dos dados.

### 1.6.3. Sazonalidade

Durante o período considerado, Novembro foi o mês em que ocorreram mais casos de MA, seguido do mês de Outubro e finalmente, apenas 2 casos ocorreram em Dezembro.

### 1.6.4. Queixas apresentadas

De acordo com os proprietários e veterinários que assistiram os animais suspeitos de MA no terreno, as queixas iniciais variaram bastante. Os motivos mais frequentes foram a relutância em mover-se ou a incapacidade de se levantar. Os sintomas de cólica foram bastante comuns entre os CC. Muitos dos animais tiveram como principal sinal clínico uma

transpiração profusa e uma marcha rígida que no caso dos animais CC era acompanhada de uma diminuição do apetite. Uma pequena parte de entre os CD foram hospitalizados primariamente devido a uma mioglobínúria ou devido a uma suspeita de intoxicação.

Finalmente um dos animais foi encontrado morto na pastagem e por se apresentar em boa forma nos dias anterior ao episódio, sem quaisquer alterações macroscópicas e por terem sido identificados valores anormalmente altos de CK no cavalo com o qual dividia a pastagem, incluiu-se este animal entre os CEP para MA.

#### **1.6.5. Sinais clínicos**

Foi possível obter um relatório completo dos sinais clínicos em 11 casos. Soube-se que a maioria dos animais defecaram normalmente antes do aparecimento da condição e apresentavam motilidade intestinal normal no início dos sintomas. Nesta avaliação inicial só uma minoria de entre os CC apresentavam tendência a hemorragias. Foram observados edemas unicamente em metade dos CEP e icterícia na maioria dos CC e CD.

Os sinais clínicos mais frequentemente observados incluíram fraqueza, rigidez, recusa em mover-se e decúbito prolongado, sendo que apesar de a maioria ter sido encontrada em decúbito esternal, no final todos os animais acabaram por adoptar uma posição de decúbito lateral. Desde o início dos sintomas que se tornou impossível a todos os CEP mas também alguns de entre os CD e uma minoria de entre os CC, de se levantarem. A maioria de entre os CC e CD apresentavam transpiração profusa de forma generalizada sendo que foi relatada uma transpiração localizada a nível dos membros em um CD.

A mioglobínúria foi recolhida graças à saída espontânea de urina ou através de uma sonda urinária e encontrava-se presente em todos os CEP, na maioria dos CC mas de forma menos frequente entre os CD. Todos os animais apresentavam pulso normal e só alguns de entre os CD apresentavam as extremidades frias. A disfagia estava presente num único animal que acabou por ter o diagnóstico confirmativo de MA.

Alguns sinais clínicos variam bastante segundo os animais, assim todos os CEP apresentavam tremores mas este sintoma só estava presente numa minoria de entre os CC e CD. Todos os CEP pedalavam mas tal só foi observado numa minoria dos CC e em nenhum dos casos D. As mucosas apresentavam-se congestivas na maioria dos casos mas foram observados animais com mucosas normais, ictericas e em menor proporção cianóticas. A dor

foi um parâmetro bastante variável sendo que de entre os CC se dividiram uniformemente entre sintomas de dor severa, mediana e ausência de dor aparente. Os CEP foram os animais que se mostraram mais calmos e com menos manifestações dolorosas e os CD apresentaram normalmente sintomas de dor moderada ou ligeira. Na maioria dos CD houve um aumento de apetite no início dos sinais clínicos o que não ocorreu em nenhum dos outros casos. Sintomas menos comuns foram: anorexia e carácter deprimido.

O exame clínico revelou uma bexiga distendida à palpação rectal sempre que foi possível realizar este exame e tendo em conta que a maioria dos animais estavam em decúbito sendo que só um dos casos apresentou outras alterações à palpação rectal, que neste caso constituía uma sobrecarga do cólon. A frequência respiratória tornou-se muito difícil de medir mas foi observada dispneia em metade dos CC e numa pequena parte dos CD. Nenhum animal apresentava taquicardia e apesar de não ter sido possível realizar ECG em nenhum dos animais, não foram distinguidas arritmias à auscultação.

Todos os CC e CD acabaram por falecer respectivamente num período de 1 a 4 dias e 1 a 8 dias. Na maioria dos casos a morte foi realizada a eutanásia na maioria dos casos devido a uma forte dispneia.

**Quadro 3.** Dados relativos aos sinais clínicos apresentados pela população de CC, CEP e CD para MA recolhidos no período de Outubro a Dezembro 2010.

<b>sinais clínicos</b>	<b>CC</b>	<b>CEP</b>	<b>CD</b>	<b>nº respostas</b>
Fraqueza (%)	100%	sem dados	100%	9
Rigidez (%)	100%	100%	80%	11
Recusa em mover-se (%)	75%	100%	80%	12
Dor mediana (%)	33%	33%	20%	11
Dor ausente (%)	33%	67%	0%	11
Dor severa (%)	33%	0%	0%	11
Dor ligeira (%)	0%	0%	80%	11
Presença de mioglobinúria (%)	67%	100%	33%	9
Sintomas de cólica (%)	25%	0%	20%	12
Animal em decubito (%)	50%	100%	60%	12
animais desidratados (%)	67%	0%	20%	10
mucosas normais (%)	33%	0%	40%	10
mucosas ictéricas (%)	0%	0%	40%	10
mucosas cianóticas (%)	33%	0%	0%	10
mucosas congestivas (%)	33%	100%	20%	10
Tº extremidades: normais (%)	100%	sem dados	60%	8
Tº extremidades: frias (%)	0%	sem dados	40%	8
Pulso normal (%)	100%	100%	100%	7
Media de frequência respiratória (%)	4000%	sem dados	2533%	5
Dispneia (%)	50%	0%	25%	11
Defecação normal (%)	100%	sem dados	80%	9
motilidade intestinal: normal (%)	75%	100%	50%	10
motilidade intestinal: diminuída (%)	0%	0%	25%	10
Motilidade intestinal: ausente (%)	25%	0%	25%	10
Tremores (%)	33%	100%	40%	11
Transpiração (%)	75%	sem dados	60%	10
Incapacidade de levantar-se (%)	25%	100%	40%	12
Pedala (%)	25%	100%	0%	12
Deprimido (%)	100%	0%	20%	9
Anorexia (%)	50%	0%	25%	10
Disfagia (%)	33%	0%	0%	11
Apetite aumentado (%)	0%	0%	60%	10
Tendencia a hemorragias (%)	33%	0%	0%	11
Ictéria (%)	67%	0%	60%	11
Edemas (%)	0%	50%	0%	11
Bexiga distendida à palpação rectal (%)	100%	sem dados	100%	2
Frequência cardíaca (média)	70	62.5	57	8
Frequência cardíaca (DP)	14	4	8	8

Quadro comparativo expresso em percentagem relativamente aos CC, CEP e CD assim como média e desvio padrão da frequência cardíaca. O quadro indica igualmente o número de respostas recolhidas para cada um dos dados.

### 1.6.6. Características das pastagens

Os proprietários de cavalos afectados descreveram as pastagens como húmidas, em terrenos inclinados, inseridos em vales ou depressões, rodeadas por árvores e a maioria perto de um curso de água.

Todos os proprietários de animais afectados descreveram condições climáticas rigorosas com ventos, chuvas e/ou baixas temperaturas nos dias antes do episódio de miopatia.

Foram identificadas folhas de Plátano-bastardo na maioria dos CEP e os proprietários afirmaram a presença de manchas negras nestas folhas em todos estes casos. Estas folhas só foram identificadas na pastagem de um CC e onde não haviam sido registadas manchas negras. Nos restantes CC os proprietários não sabiam identificar o tipo de folha.

**Quadro 4.** Dados relativos às características da pastagem em que se encontravam os CC, CEP e CD para MA recolhidos no período de Outubro a Dezembro 2010.

Pastagem	CC	CEP	CD	nº respostas
24 horas na pastagem (%)	100%	67%	67%	8
Entre 6 a 10 horas na pastagem (%)	0%	33%	33%	8
Pastagem com árvores (%)	100%	100%	100%	8
pastagem não tratada (%)	100%	100%	100%	8
terreno inclinado (%)	50%	100%	100%	8
presença de um curso de agua (%)	0%	100%	33%	8
Zonas húmidas na pastagem (%)	0%	100%	33%	8
condicoes climáticas rigorosas dias antes (%)	100%	100%	100%	8
Folhas de Acer pseudoplatanus (%)	100%	100%	0%	5
Manchas negras nas folhas de Acer pseudoplatanus (%)	50%	100%	0%	4
Agua de distribuição (%)	50%	67%	100%	8
Bloco de sal à disposição (%)	0%	33%	0%	8
Alimentação complementar com feno (%)	50%	0%	100%	8
Mortes previas na pastagem (%)	0%	0%	20%	9

Quadro comparativo expresso em percentagem relativamente aos CC, CEP e CD. O quadro indica igualmente o número de respostas recolhidas para cada um dos dados.

### 1.6.7. Análises bioquímicas e histopatológicas

Os valores de CK estavam principalmente aumentados nos CEP sendo que os dois valores registados foram respectivamente de 170000 UI/L e 213350 UI/L. O único CC para o qual se obteve um valor de CK apresentou um valor bastante inferior de 20360 UI/L.

**Gráfico 2.** Variação dos valores de CK entre os CC, CEP e CD para MA recolhidos entre os meses de Outubro a Dezembro 2010.

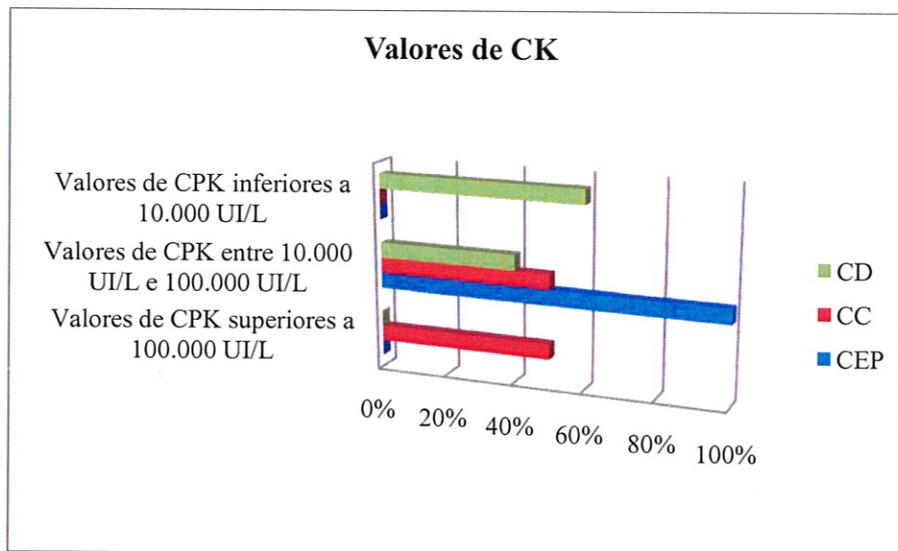


Gráfico comparativo expresso em percentagem relativamente aos CC, CEP e CD.

A biópsia não foi realizada nos casos com EP no entanto, em todos os animais confirmados identificou-se um processo multifocal compatível com degenerescência de Zenker. A maioria dos CD apresentavam alterações multifocais ligeiras, em um dos casos estas alterações estavam associadas a material intersarcoplasmático PAS positivo. Em um CD observou-se uma hipercontração das fibras musculares acompanhada de um edema intersticial compatível com síndrome de esgotamento.

A todos os animais que partilhavam a pastagem com os cavalos afectados foram recolhidas amostras de sangue em quês se analisou as enzimas CK e AST durante os três dias imediatamente seguintes e semanalmente durante o mês que seguiu o episódio, sendo que só um destes animais que dividia a pastagem com um CEP, apresentou alterações bioquímicas compatíveis com MA, com valores de CK superiores a 20000 UI/L.

**Quadro 5.** Resultados das análises laboratoriais para a CK e biópsia muscular na população de CC, CEP e CD para MA recolhidos no período de Outubro a Dezembro 2010.

Bioquímicas e Histopatologia	CC	CEP	CD	nº respostas
Valor de CK maior que 100000 UI/L (%)	0%	50%	0%	8
Valor de CK entre 10.000 e 100000 UI/L (%)	100%	50%	40%	8
Valor de CK inferior a 10000 UI/L (%)	0%	0%	60%	8
Biópsia muscular com indicação de lesões multifocais ligeiras	0%	sem dados	75%	8
Biópsia muscular com lesões histológicas de necrose de Zenker	100%	sem dados	0%	8
Biópsia muscular com lesões de hipercontração das fibras musculares	0%	sem dados	25%	8
CK (Média)	20360	198900	7104	8
CK (DP)	0	25028	5256	8

Quadro comparativo expresso em percentagem relativamente aos CC, CEP e CD assim como média e desvio padrão dos valores de CK. O quadro indica igualmente o número de respostas recolhidas para cada um dos dados.

### 1.7. Discussão

O diagnóstico de MA foi realizado tendo por base a observação de degenerescência de Zenker nas fibras dos músculos posturais e/ou respiratórios que, segundo a literatura, são os ideais para efectuar este tipo de diagnóstico (Hosie et al., 1986). Quando não se observa degenerescência de Zenker, a técnica histológica utilizada pode não permitir diferenciar lesões microscópicas de MA de lesões provocadas por uma rabdomiólise induzida pelo exercício ou lesões provocadas por uma miopatia nutricional (McEwen & Hulland, 1986; Delguste et al., 2002). Este facto está na origem dos casos em que, apesar de ter sido realizada biópsia muscular, o diagnóstico foi considerado duvidoso.

Relativamente aos CEP, não se obteve um diagnóstico definitivo pois 2 dos casos sobreviveram e os proprietários consideraram a biópsia muscular um exame demasiado invasivo. Ainda num outro caso os proprietários preferiram não realizar a biópsia, no valor de 15 euros, visto que o cavalo foi encontrado morto.

Neste estudo observou-se que as fêmeas foram mais frequentemente afectadas. O mesmo foi anteriormente já descrito na literatura (Mossu et al., 2002). Esta observação deve ser interpretada tendo em conta que, nos países considerados, que incluem França, Alemanha e Bélgica, existe uma grande maioria de fêmeas nas pastagens em relação aos machos.

Neste estudo os animais com idades inferiores a 3 anos ou superiores a 19 anos forma mais frequentemente atingidos por MA, daí o desvio padrão ser extremamente grande, o que confirma a discrepância de idades entre cavalos afectados previamente descrita na literatura, o que pode estar associado a uma imunidade mais baixa nestas idades (Carthé et al., 1976). É também um facto que a maioria dos animais está nas pastagens até aos três anos, idade em que são frequentemente desbastados, sendo a MA uma doença típica de cavalos no pasto.

A rusticidade da raça não demonstrou ser um factor protector visto que foram afectados maioritariamente pôneis, das raças Halfinger e Fjord, e cavalos de tracção. Mais uma vez estas observações incluem animais mais frequentemente mantidos em pastagens. Foi reportado um CD num burro, em que houve uma forte suspeita de MA, devido a uma biópsia com lesões de rabdomiólise de intensidade ligeira a moderada mas em que o tipo de fibras maioritariamente afectadas não foi facilmente distinguível. Neste caso mediu-se a actividade da CK em 13340 UI/L que, apesar do valor elevado, não constitui um diagnóstico definitivo para MA. Já existem casos de burros afectados por MA descritos na literatura (van Galen et al., 2010).

Os casos foram recolhidos unicamente durante o Outono, não permitindo verificar a maior incidência de MA nesta estação do ano como descrito pela literatura, (Whitwell et al., 1988). No entanto, dado a baixa incidência de diagnósticos de MA, o facto de se ter obtido 14 casos suspeitos de MA num mesmo hospital durante o Outono, pode constituir por si só uma evidência de uma maior ocorrência de MA nesta estação do ano.

Pastagens húmidas ou em que está presente um curso de água, rodeadas por árvores e condições meteorológicas específicas, que incluem presença de vento e de chuva, foram consideradas condições necessárias ao aparecimento de MA (Delguste et al., 2002). Esta hipótese foi corroborada num dos CC deste estudo, em que o proprietário descreveu uma forte tempestade no dia anterior ao início dos sintomas de MA. Estas observações estão de acordo com a literatura (Delguste et al., 2002), pois sabe-se que um clima desfavorável pode actuar a nível da pastagem, estimulando a síntese de toxinas por bactérias ou fungos e permitir, por diversos mecanismos, que os agentes patogénicos permaneçam à superfície da mesma, podendo ser ingeridos pelos cavalos (Mossu et al., 2003). Por outro lado, as más condições climáticas podem também provocar uma depressão do seu sistema imunitário dos cavalos, devido ao stress que provocam (Mossu et al., 2003).

Neste estudo, tal como em literatura previamente publicada (van Galen et al. 2011), verificou-se a presença sistemática, nas pastagens de cavalos afectados, de componentes orgânicos, tais como folhas mortas e/ou dejectos, o que favorece o crescimento de microrganismos, que podem eventualmente predispor ao aparecimento de MA (van Galen et al. 2011).

Um dos CC e 2 dos CEP deste estudo estavam em pastagens que continham árvores do tipo *Acer pseudoplatanus*. Acredita-se na associação destas árvores aos casos de MA, visto ser muito frequente estas estarem presentes nas pastagens de cavalos afectados, estando as suas folhas, na maioria das vezes, repletas de manchas negras provocadas por fungos (van der Kolk, 2010). A confirmação desta associação torna-se difícil devido à dificuldade dos proprietários em distinguir este tipo de árvores, mesmo se lhes for mostrada uma fotografia das suas folhas.

Cavalos em condição corporal normal ou magros parecem estar sob maior risco de contrair a doença, o que se verificou neste estudo, do que cavalos com excesso de peso, tal como descrito na literatura (Votion et al., 2003).

Neste estudo, exceptuando 2 cavalos que sobreviveram, os cavalos que constituíram o estudo morreram, em média, no espaço de 2 dias após o início dos sinais clínicos, sendo que 5 foram eutanasiados. Os cavalos que dividiam a pastagem com os animais afectados foram retirados das pastagens o mais depressa possível e nenhum apresentou sintomas de MA, o que sugere um processo de intoxicação aguda, de evolução rápida e de carácter individual (Votion & van Galen 2009).

Os sinais clínicos mais comuns observados neste estudo estão associados com a degenerescência dos músculos posturais e respiratórios e incluem fraqueza, relutância em mover-se ou mesmo incapacidade em levantar-se e, de forma menos frequente, dispneia, que se acredita resultar da degradação a nível dos músculos respiratórios, o que esteve na origem de se ter de optar pela eutanásia na maioria dos casos. Estas observações estão também de acordo com o que foi anteriormente descrito na literatura (Cassart et al. 2008).

Não foi avaliada o eventual grau de hipoxia associada a estes casos devido à grande dificuldade, sentida pela equipa, na colheita de sangue intra-arterial de cavalos em decúbito esternal ou lateral.

A dor observada nos casos estudados foi normalmente de grau moderado, tendo sido comparada com a evidenciada por cavalos hospitalizados em cólica. Existe uma grande

discrepância nos graus de dor relatados ao longo da literatura para os casos de MA (Votion et al., 2003).

A palpação rectal foi muito difícil de realizar na maioria dos casos, visto que todos, a partir de certo momento, se encontravam em decúbito a maior parte do tempo. No entanto sempre que foi possível realizar este procedimento verificou-se uma distensão da bexiga, também previamente descrita na literatura em associação à MA e que pode estar na origem dos sinais de cólica muitas vezes manifestados (Finno et al., 2006).

A observação de mioglobinúria é muitas vezes a chave do diagnóstico de MA, ainda que o facto de esta não estar presente não exclua o diagnóstico da doença. Em 2 dos CC verificou-se que a urina permaneceu de cor clara, presumivelmente porque a mioglobina não era ainda suficientemente excretada para provocar a coloração escura da urina e por esta razão o nome mioglobinúria atípica não está indicado para referenciar MA (Votion et al, 2008).

A tendência a hemorragias, reportado inconsistentemente na literatura (Cassart et al., 2008), foi observada em alguns dos casos estudados, sendo 1 deles CC neste estudo.

A ausência de alguns parâmetros ocorre devido a uma impossibilidade de maior investigação clínica da parte dos veterinários, falhas na recolha de observações, tanto por não estas terem sido registadas atempadamente, como devido ao carácter urgente da situação que impediu, por vezes, um exame clínico mais exaustivo.

As alterações hematológicas e parâmetros electrolíticos não estão consistentemente descritos e não irão ser mencionadas neste estudo apesar de estar descrito poder observar-se uma neutrofilia e haver um enorme dano muscular nos casos de MA (Cassart et al 2007). Os níveis de cálcio, glucose e triglicéridos não foram registados ainda que possa por vezes ser observado uma hipocalcemia, uma hiperglicemia e uma hiperlipemia, de acordo com a literatura (Votion, 2005). As enzimas hepáticas estão muitas vezes aumentadas nos animais com MA, principalmente a AST, no entanto, por não contribuírem de forma definitiva o diagnóstico da doença, não irão ser consideradas. Finalmente, não foi possível analisar as quantidades de Troponina I, que estão normalmente aumentadas no soro de cavalos com MA (Harris & Whitwell, 1990).

A alteração bioquímica mais significativa, observada neste estudo, foi o aumento da actividade da enzima muscular CK, o que indica uma destruição muscular massiva. Os CEP têm por base no seu diagnóstico valores de CK acima de 100000 UI/L, valor descrito anteriormente como indicativo de elevada probabilidade de MA (Votion & van Galen, 2009),

associados neste estudo a uma anamnese e sinais clínicos também indicativos de MA, no entanto não pôde ser estabelecido um diagnóstico definitivo por, devido a indicação dos proprietários, não poder ter sido efectuada uma biópsia. A enzima CK nem sempre teve no nosso estudo uma relação estreita com a deterioração dos sinais clínicos, visto que os 2 animais com valores mais altos de CK foram precisamente aqueles que sobreviveram. Para além disso, a actividade desta enzima estava muitas vezes menos elevada imediatamente antes da morte do animal do que em medidas de actividade efectuadas anteriormente. Esta observação, pode pôr em causa o valor prognóstico muitas vezes dado a esta enzima. Um dos cavalos que partilhava a pastagem com um dos CEP e que foi encontrado morto na pastagem, obteve valores de CK de 4800 UI/L sem presença de sinais clínicos o que pode indicar a existência de casos subclínicos de MA, como descrito na literatura (Delguste et al., 2002).

Foi observado nos CC, histologicamente, a presença de acumulo lipídico na células musculares degeneradas, o que sugere uma miopatia metabólica relacionada com uma deficiência na produção de energia devido a falhas no metabolismo oxidativo dos lípidos (Finno et al. 2006). Por outro lado, nos CC, não foi observada evidência de nenhuma alteração a nível das enzimas glicolíticas, tal como descrito na literatura (Cassart et al., 2007).

Uma das dificuldades encontradas ao longo do trabalho foi o facto de nem sempre ter sido possível realizar biópsia muscular aos cavalos (Votion, 2005), isto nos casos em que os proprietários não se dispuseram a dispensar dinheiro para obter um diagnóstico definitivo.

Dois dos CEP sobreviveram, tendo sido medicados com Penicilina Sódica IVE suplementados com Vitamina E e Selénio, para além de terem recebido fluidoterapia com Lactato de Ringer. Não existem tratamentos eficazes registados na literatura, sendo este um tratamento de suporte, que segundo o estado em que se encontre o animal pode ter sucesso, no entanto isto não acontece na maioria dos casos (van Galen et al., 2011).

Neste estudo os parâmetros estudados e analisados mostram uma correlação entre os factores de risco e o desenvolvimento deste tipo de miopatia descritos na literatura, no entanto, é necessário ter em conta o tamanho reduzido da amostra.

Os casos duvidosos podem ser igualmente casos de MA e por esta razão os resultados não permitem tirar conclusões significativas acerca deste grupo e compará-lo com os casos de MA confirmados. Os valores obtidos nos CC e CEP não diferiram, globalmente, dos CD o que se pode ter verificado por não existir um diagnóstico definitivo de possíveis casos de MA de entre os CD. Ainda assim, este estudo parece permitir uma associação entre características

individuais e da pastagem com a MA assim como os factores de risco que lhe deram origem e os meios utilizados para o diagnóstico sempre apoiado pelos estudos efectuados anteriormente sobre MA. O maior desafios sentido neste estudo surgiu devido à relativa escassez de dados de MA na literatura. Ainda assim espera-se que esta pequena amostra permita aumentar os conhecimentos acerca dos factores de risco e assim permitir uma melhor prevenção da MA.

## CONCLUSÃO

A MA é uma doença com incidência sazonal e intimamente relacionada a condições climáticas de ventos e chuvas. Podem desta forma ser tomadas medidas, reduzindo o tempo passado na pastagem principalmente no caso de se prever más condições metereológicas.

Nem todos os cavalos têm o mesmo risco de desenvolver um quadro de MA, logo, os proprietários devem privilegiar os animais mais jovens e mais idosos ao adoptar medidas preventivas. É fortemente recomendado retirar os cavalos das pastagens em que se conhece o caso de um animal afectado por MA e deve-se ainda observar estes animais pelo menos durante 48 horas, na eventualidade destes desenvolverem sinais clínicos de MA assim como devem ser analisadas as concentrações de CK. Estas pastagens não devem ser utilizadas pelo menos durante os 3 meses seguintes.

O diagnóstico deve ser suspeitado quando se encontra um animal com sinais agudos compatíveis com uma destruição dos músculos respiratórios e posturais associado a mioglobínúria. A medida de CK sérica pode confirmar ou eliminar o diagnóstico e permite identificar casos subclínicos. No entanto esta medida não constitui um bom valor prognóstico e a decisão de eutanásia deve basear-se na severidade dos sinais respiratórios.

O tratamento permanece de suporte e inclui fluidoterapia agressiva, AINS e esvaziamento regular da bexiga.

## Bibliografia

- Anónimo (1985). Atypical myoglobinuria: A new disease in horses? *Vet Rec*; 116:86–87.
- Anónimo (1988). An acute myopathy in grazing horses. *Equine Vet J*; 20:357–363.
- Beech J (1997). Chronic Exercional rhabdomyolysis. *Vet clin north Am equine practice* 13:145.
- Carthé D, Ansay M, Lomba F, et al (1976). Myoglobinurie chez des poulains de demi-sang de sept mois. *Ann Méd Vét*;120: 325–331.
- Cassart D, Baise E, Cherel Y, et al (2007, a). Morphological alterations in oxidative muscles and mitochondrial structure associated with equine atypical Myopathy. *Equine Vet J*; 39:26–37.
- Cassart D., Coignoul F., Desmecht D. (2007, b). Revue morphopathologique des myopathies équinés. *Ann. Méd. Vét.*, 2008, 152, 1-16.
- Delguste C, Cassart D, Baise E, et al. (2002). Myopathies atypiques chez les chevaux au pré: Une série de cas en Belgique. *Ann Méd Vét*;146:231–243.
- Dranchak P.K., Valberg S.J., Onan G.W., Gallant E.M., MAcLea y J.M., MAcKenzie E.C., De La Corte F.D., Ekenstedt K., Mickelson J.R (2005). Inheritance of recurrent exertional rhabdomyolysis in Thoroughbreds. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 227, 762-767.
- Elizabeth G. Davis; (2006); Polysaccharide Storage Myopathy, NAVC Proceedings North American Veterinary Conference (Eds). [www.ivis.org](http://www.ivis.org), Manhattan, KS, USA.
- Finno, C.J., Valberg, S.J., Wunschmann, A. and Murphy, M.J. (2006) Seasonal pasture myopathy in horses in the Midwestern United States: 14 cases (1998-2005). *J. Am. vet. med. Ass.* 229, 1134-1141.
- Gronert GA, (1980). Malignant hyperthermia. *Equine Anesthesiology* 53:395.
- Hamir AN. (1982). White muscle disease of a foal, *Aust Vet J* 59:57.
- Harris P & Whitwell K (1990). Atypical myoglobinuria alert. *Vet Rec*; 127:603.
- Harris P. (1989). Equine rhabdomyolysis syndrome. *Equine practice* 11:3.
- Hillam RA. Atypical myoglobinuria. *Vet Rec* 1991;128:166.
- Hodgson DR. (1985). Musculr adaptations to exercise training. *Vet clin. North Am Equine practice* 1: 533

Hosie BD, Gould PW, Hunter AR, et al. (1986) Acute myopathy in horses at grass in east and south east Scotland. *Vet Rec*; 119:444–449.

Hoven RVD, Meyer A, Breukink H, (1988). Enzyme biochemistry in muscle biopsies as an aid in the diagnosis of the equine neuromuscular system: a study of 6 cases, *Equine Vet J* 20:46.

Jackson MJ. (1990). Intracellular calcium injury and relationship to free radicals and fatty acid metabolism. *Proc Nutr Soc* 49:77.

Joan L. Norton & Amy L. Johnson (2009, Dezembro). Diseases: “The Weak, Trembling Horse” Proceedings of the 55th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners, Las Vegas, Nevada.

Klein L. (1978). A review of 50 cases of post operative myopathy in the horse: intrinsic management factors affecting risk. *Proc Am Assoc Equine Practice* 24:89.

Knochel JP. (1982). Rhabdomyolysis and myoglobynuria. *Annu Res Med* 33:435.

L. A. Bidwell, L. R. Bramlage and W. A. Rood (2004). Fatality Rates Associated with Equine General Anesthesia Rood and Riddle Equine Hospital, Lexington, KY, USA; International Veterinary Information Service, Ithaca NY ([www.ivis.org](http://www.ivis.org)), P1488.1204

Lindholm A. (1987). Pathophysiology of exercise induced diseases of the musculoskeletal system of the equine athlete. In Gillespie J., N. Robinson N, editors: equine exercise physiology, ed 2, Davis, Calif, ICEEP.

Mac Leay (2004). Diseases of the musculoskeletal system. In: Reed S.M., Bayly W.M., Sellon D.C. (Eds.), *Equine Internal Medicine*. 2nd ed. Saunders : St Louis, 461-521.

Mac Leay J.M., Valberg S.J., Sorum S.A., Sorum M.D., Kassube T., Santschi E.M., Mickelson J.R., Geyer C.J. (1999). Heritability of recurrent exertional rhabdomyolysis in Thoroughbred racehorses. *Am. J. Vet. Res.*, 60, 250-256.

MacLean JG, (1973). Equine paralytic myoglobinuria (“azoturia”): a review, *Aust Vet JJ* 49:41.

McEwen SA, Hulland TJ. (2003). Histochemical and morphometric evaluation of skeletal muscle from horses with exertional rhabdomyolysis. *Médecine Vétérinaire de l’Université de Liège au cours du printemps 2003. Ann Méd Vét.*;147:183–193 .

Moussu C, Saison A, Bermann F, et al. (2003). La myoglobinurie atypique des équidés: Une nouvelle maladie? *Epidémiologie et Santé animal*; 43:105–110.1134–1141.

Palencia, P. and Rivero, J.L.L. (2007) Atypical myopathy in two grazing horses in northern Spain. *Vet. Rec.* 161, 346-348.

Pope DC, Heslop CH. (1990). An outbreak of myoglobinuria in light horses. *Can Vet J*;1:171–174.

Reed M. Stephen, Bayly MM. Warwick; Sellon C. Debra; (2009). *Equine internal medicine* (2nd ed, pp. 487-509).

Robinson HC (1991). Atypical myoglobinuria. *Vet Rec*;128:44.

Stephanie J Valberg, (2009, Setembro). Approach the Horse with a Suspected Myopathy, Proceedings of the 11th International Congress of the World Equine Veterinary Association, Guarujá, Brasil.

Stephanie J. Valberg; J. R. Mickelson; E. M. Gallant; J. M. MacLeay; L. Lentz; and F. De La Corte (1999). Tying-Up in Quarter Horses and Thoroughbreds: Separate Diseases with Common Clinical Signs; In: *IVIS Reviews in Veterinary Medicine, International Veterinary Information Service, Ithaca.*

Stephanie Valberg, Molly E. McCue and James R. Mickelson. (2008). A Review of Genetic Muscle Disorders in Foals of Quarter Horse-related Breeds; Proceedings of the American Association of Equine Practitioners –Focus Meeting First Year of Life; Austin, Texas, USA

Unger-Torroledo, L., Straub, R., Lehmann, A.D., Graber, F., Stahl, C., Frey, J., Gerber, V., Hoppeler; H. & Baum, O. (2010). Lethal toxin of *Clostridium sordellii* is associated with fatal equine atypical myopathy. *Vet. Microbiol.* 20, 487-492.

van der Hoven R.,Meijer AE, Wensig T. et al (1985). Enzyme histochemical features of equine gluteus muscle fibers, *Am J Vet Res*, 46:1755.

van der Kolk, J.H., Wijnberg, I.D., Westermann, C.M., Dorland, L., de Sain-van der Velden, M.G.M., Kranenburg, L.C., et al. (2010). Equine acquired multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD) in 14 horses associated with ingestion of Maple leaves (*Acer pseudoplatanus*) covered with European tar spot (*Rhytisma acerinum*). *Mol. Genet. Metab.*101, 289-291.

van Galen G, Patarin F., Votion D.M. (2011). Happiness is in the field: Preventing atypical myopathy in grazing horses with rational management of pastures and horses drawn on the basis of the identification of risk factors for the disease; Artigo não publicado.

van Galen, G., Amory, H., Busschers, E., Cassart, D., de Bruijn, M., Gerber, et al. (2010) European outbreak of atypical myopathy in the fall 2009. *J Vet. Emerg. Crit. Care.* 20, 528-532.

van Galen, G; Sertejn D, Amory, H; Votion, D; (2008) Atypical myopathy: new insights into the pathophysiology, prevention and management of the condition. *Equine Vet Educ*; 20:234-238.

van Gallen ; Votion, D. ; Coudron, G. ; Sertejn, D. ; (2009, Setembro) ; Gestion médicale des miopathies atypiques ; *Pratique vétérinaire équine* vol 41, numero special ; 119.  
Votion D. ; (2005, Abril) Les myopathies typiques et la myopathie atypique ; artigo não publicado

Votion DM, Delguste C, Baise E, et al. (2009). Diagnostic différentiel en cas de présomption de myopathie atypique des équidés: Illustration au travers de cas référés à la Faculté de Liège au cours de l' année 2009.

Votion, D. & van Galen, G.; (2009, Novembro). Atypical Myopathy Alert Group, Faculty of Veterinary Medicine, University of Liège , the veterinary record; 605.

Votion, D.M. & Sertejn, D. (2008, a). Equine atypical myopathy: a review. *Vet. J.* 178, 185 -190.

Votion, D.M., Amory, H., Demoulin, V., Desmecht, D., Rollin, F., Thiry, E., et al. (2004) Atypical Myopathy (Atypical Myoglobinuria). In: *IVIS Reviews in Veterinary Medicine, International Veterinary Information Service, Ithaca.*

Votion, D.M., Linden, A., Delguste, C., Amory, H., Thiry, E., Engels (2008, b). Atypical myopathy in grazing horses: A first exploratory data analysis. *Vet. J.* In Press.

Wanders, R.J et al., (2008). Acquired multiple acetyl-CoA dehydrogenase deficiency in 10 horses with atypical myopathy. *Neuromusc. Dis.* In Press.

Ward T.L., Valberg S.J., Gallant E.M., Mickelson J.R. (2000). Calcium regulation by skeletal muscle membranes of horses with recurrent exertional rhabdomyolysis. *Am. J. Vet. Res.*, 61, 242-247.