

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 03/02/2028.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA DE BOTUCATU
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

**FREQUÊNCIA ALÉLICA DAS VARIANTES ASSOCIADA A
HERDA E A *GBED* EM EQUINOS QUARTO DE MILHA DE
VAQUEJADA**

AMANDA MANARA CACERES

BOTUCATU – SÃO PAULO
FEVEREIRO DE 2026

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA DE BOTUCATU
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

**FREQUÊNCIA ALÉLICA DAS VARIANTES ASSOCIADA A
HERDA E A *GBED* EM EQUINOS QUARTO DE MILHA DE
VAQUEJADA**

AMANDA MANARA CACERES

Dissertação apresentada junto ao
programa de pós-graduação em
Medicina Veterinária para obtenção do
título de Mestre.

Orientador: Prof. Ass. Dr. José Paes de
Oliveira-Filho

BOTUCATU – SÃO PAULO

FEVEREIRO DE 2026

C118f	Caceres, Amanda Manara Frequência alélica das variantes associada a HERDA e a GBED em equinos Quarto de Milha de vaquejada / Amanda Manara Caceres. -- Botucatu, 2026 75 f. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu Orientador: José Paes de Oliveira-Filho 1. Genética veterinária. 2. Doenças hereditárias. 3. Cavalos. I. Título.
-------	--

Nome do Autor: Amanda Manara Caceres

Título: FREQUÊNCIA ALÉLICA DAS VARIANTES ASSOCIADA A HERDA E A GBED EM EQUINOS QUARTO DE MILHA DE VAQUEJADA

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. José Paes de Oliveira-Filho

Presidente e Membro

Departamento de Clínica Veterinária

FMVZ – UNESP – Botucatu, São Paulo

Prof. Dr. Diego Jose Zanzarini Delfiol

Membro

Clínica Médica de Grandes Animais

FMVZ – UFU – Uberlândia, Minas Gerais

Prof. Dr. Lukas Garrido Albertino

Membro

Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL), curso de Medicina Veterinária

Data da defesa: 03 de fevereiro de 2026

AGRADECIMENTOS

A Deus e Nossa Senhora Aparecida por terem me amparado e me dado força e saúde para que eu pudesse desenvolver esse trabalho.

Aos meus pais, Doroti e Tomas, que não mediram esforços para concretizarem com maestria a minha formação pessoal e profissional, sempre com muito amor, carinho e instruções valiosas.

Ao meu orientador, Prof.^o José Paes de Oliveira-Filho, por ter me aceito como orientada. Agradeço não apenas pela contribuição essencial durante o mestrado, mas também por ter acompanhado minha trajetória desde a graduação, sempre incentivando meu crescimento acadêmico e profissional.

À clínica de grandes animais, professores, residentes e funcionários, por me apoiarem e sempre estarem disponíveis e abertos para me receber. Em especial, ao Marco Antônio Simão da Silva que sempre me incentivou a buscar o melhor para mim e me ensinou muito além de como conter animais, entre outras coisas do mundo da veterinária.

Aos meus amigos Lukas Garrido e Lídia Sperandio por terem me ensinado muito além da biologia molecular e da rotina do laboratório e terem feito os meus dias mais felizes

A todos os meus amigos de pós-graduação, em especial Lorena Ferrari, Landa Munhoz, Fabrício Cerri, Roberta Basso e Thaís Tavares, por tornarem esse período mais leve e por toda ajuda que me deram.

À Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP, por ter-me concedido a bolsa (2024/01268-1) e pelo apoio ao projeto 23/18268-1, do qual foram obtidas algumas das amostras utilizadas neste estudo.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – código de financiamento 001.

LISTA DE ABREVIATÓES:

ABQM = Associação Brasileira do Quarto de Milha

ABVAQ = Associação Brasileira de Vaquejada

AQHA = Associação Americana do Cavalo Quarto de Milha

AST = aspartato aminotransferase

CK = creatinofosfoquinase

DHTC = doenças hereditárias do tecido conjuntivo

ETF = energia até a falha

EUA = Estados Unidos da América

FA = frequência alélica

FAO = Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura

FFS1 = síndrome do potro frágil tipo 1

GBE 1 = enzima ramificadora de glicogênio 1

GBED = Deficiência de Enzima de Ramificação do Glicogênio

GGT = gama-glutamyl transferase

GSD = doença de armazenamento de glicogênio

HERDA = Astenia Cutânea Hereditária Equina

HYPP = Paralisia Periódica Hipercalêmica

IBGE = Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

JEB = epidermólise bolhosa junctional

ME = módulo de elasticidade

MH = Hipertermia Maligna

PAS = ácido periódico de Schiff

PCR = Reação em Cadeia da Polimerase

PPIB = peptidil-prolil cis-trans isomerase B

PSSM = Miopatia por Acúmulo de Polissacarídeo

QM - Quarto de Milha

RT = resistência à tração

SED = síndrome de Ehlers-Danlos

SNP = polimorfismo de nucleotídeo único

UTS = resistência à tração máxima

SUMÁRIO

	Página
CAPÍTULO I	3
1. Introdução.....	4
2. Revisão de literatura.....	5
2.1 Vaquejada.....	5
2.2 HERDA.....	6
2.2.1 Etiologia.....	8
2.2.2 Epidemiologia.....	9
2.2.3 Patogênese.....	11
2.2.4 Manifestações clínicas e patologia clínica.....	12
2.2.5 Diagnóstico.....	13
2.2.6 Diagnósticos diferenciais.....	14
2.2.7 Tratamento e prognóstico.....	15
2.3 GBED.....	16
2.3.1 Etiologia.....	17
2.3.2 Epidemiologia.....	18
2.3.3 Patogênese.....	19
2.3.4 Manifestações clínicas e patologia clínica.....	19
2.3.5 Diagnóstico.....	20
2.2.6 Diagnósticos diferenciais.....	21
2.2.7 Tratamento e prognóstico.....	22
2.4 Considerações gerais.....	23
3. Objetivo.....	24
4. Referências bibliográficas.....	25
CAPÍTULO II.....	37
Trabalho científico.....	38

CAPÍTULO III.....	50
Artigo de pesquisa aplicada	51
CAPÍTULO IV.....	65
Considerações finais.....	66

CACERES, A. M. **FREQUÊNCIA ALÉLICA DAS VARIANTES ASSOCIADA A HERDA E A GBED EM EQUINOS QUARTO DE MILHA DE VAQUEJADA.** Botucatu, 2026. 75 p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

RESUMO

A raça Quarto de Milha (QM) é uma das principais envolvidas nos esportes equestres. Sua versatilidade permite seu uso em diversas modalidades, como a vaquejada, caracterizada por esforço curto e intenso. A raça representa importante parcela na equideocultura nacional, correspondendo a cerca de 13% dos equinos de esporte no Brasil, principalmente no Nordeste. O “*Six-panel*” abrange seis doenças genéticas cuja testagem nos QM é obrigatória pela Associação Brasileira de Criadores de Cavalo Quarto de Milha (ABQM) para o registro de animais, sendo elas musculares (MYHM, HyPP, PSSM1 e MH), cutânea (Astenia Dérmica Regional Equina - HERDA) e reprodutivas com natimortos e abortos (Deficiência da Enzima Ramificadora de Glicogênio - GBED). A HERDA e a GBED possuem caráter autossômico recessivo e ainda não foram estudadas nessa população. Portanto, este estudo avaliou as frequências alélicas (FA) das variantes responsáveis pela HERDA e GBED em QM com histórico de competidor de vaquejada. As amostras de bulbo piloso foram coletadas de 141 QM e destas extraiu-se o DNA, amplificou-o pela reação de PCR, seguido pela purificação e sequenciamento de Sanger para as duas variantes. A GBED foi a mais prevalente, apresentando uma FA de $0,039 \pm 0,01$ e a HERDA de $0,028 \pm 0,01$. O coeficiente de endogamia foi avaliado em 96 QM, obtendo-se 0,34% de coeficiente médio (0,5 de máximo e 0,00012 de coeficiente mínimo). Conclui-se que a HERDA e GBED estão presentes no rebanho de vaquejada nordestino, o que ressalta a importância do diagnóstico molecular, tendo em vista a sua hereditariedade e uma possível contenção da propagação desses alelos.

Palavras-chave: HERDA, GBED, six-panel, dermatopatia, aborto.

CACERES, A. M. **ALLELE FREQUENCY OF VARIANTS ASSOCIATED WITH HERDA AND GBED IN BULL-CATCHING (VAQUEJADA) QUARTER HORSES.** Botucatu, 2026. 75 p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

ABSTRACT

The Quarter Horse (QM) breed is one of the main breeds involved in equestrian sports. Its versatility allows it to be used in various disciplines, such as vaquejada, characterized by short, intense efforts. The breed represents a significant portion of the national equine industry, accounting for approximately 13% of sport horses in Brazil, mainly in the Northeast. The "Six-panel" covers six genetic diseases for which testing is mandatory by the Brazilian Association of Quarter Horse Breeders (ABQM) for animal registration: muscular (MYHM, HyPP, PSSM1, and MH), cutaneous (Equine Regional Dermal Asthenia - HERDA), and reproductive disorders with stillbirths and abortions in QM (Glycogen Branching Enzyme Deficiency - GBED). HERDA and GBED are autosomal recessive and have not yet been studied in this population. Therefore, this study evaluated the allele frequencies (AF) of the variants responsible for HERDA and GBED in QM with a history of competing in vaquejada. Hair bulb samples were collected from 141 QM, and DNA was extracted, amplified by PCR, followed by purification and Sanger sequencing for both variants. GBED was the most prevalent, with an AF of 0.039 ± 0.01 , and HERDA of 0.028 ± 0.01 . The inbreeding coefficient was evaluated in 96 QM, obtaining a coefficient of 0.34% (nonzero: 0.00012; maximum: 0.5). It is concluded that HERDA and GBED are present in the vaquejada herd in the Northeast region, which highlights the importance of molecular diagnosis, considering their heritability and the potential containment of the spread of these alleles.

Keywords: HERDA, GBED, six-panel, dermatopathy, abortion.

CAPÍTULO I

1. Introdução

O Brasil ocupa lugares de destaque na equideocultura mundial, possuindo um rebanho de aproximadamente 5,8 milhões de equinos de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2024 (IBGE, 2024). Esse valor o coloca como terceiro lugar no ranking mundial, ficando atrás apenas dos Estados Unidos e do México, que lideram o ranking com 10,6 milhões e 6,4 milhões de cavalos, respectivamente, segundo a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO) (FAO, 2025). Esse rebanho gera aproximadamente 3 milhões de empregos diretos e indiretos, segundo o estudo realizado pelo MAPA/Câmara Setorial da Equideocultura de 2016, e movimenta cerca de R\$ 16,15 bilhões anuais. Esse mesmo estudo mostrou que o cavalo está presente nas mais diversas atividades cotidianas do brasileiro, como o transporte, saúde humana (equoterapia), atividades agrícolas e esportivas (MAPA, 2016).

No esporte, a raça Quarto de Milha (QM) se destaca devido à sua versatilidade. Essa característica é originada pela sua docilidade e velocidade em realizar movimentos rápidos e precisos, como giros em torno do seu eixo, paradas bruscas e mudanças de direção com extrema agilidade (ABQM, 2016; COELHO et al., 2011). São 22 modalidades reconhecidas pela Associação Brasileira do Quarto de Milha (ABQM) e, dentre elas, três tambores, apartação, laço, *Performance Halter* e vaquejada (ABQM, 2024a). Essa última modalidade é a responsável por abranger cerca de 12,9% dos cavalos atletas brasileiros (MAPA, 2016).

Assim como há a evolução no desenvolvimento desse esporte, há um crescimento exponencial dessa raça no Brasil: por mês são registrados cerca de 1,5 mil novos animais no Stud Book (ABQM, 2023). Para que ocorra esse constante crescimento, o investimento no melhoramento genético desses atletas de linhagens específicas é um fator decisivo. Entretanto, é sabido que esse melhoramento envolve cruzamento entre indivíduos aparentados. Doenças genéticas são frequentemente associadas a linhagens específicas, de modo que

cavalos aparentados apresentam maior probabilidade de portar o alelo em comparação a cruzamentos aleatórios (TRYON et al., 2009).

Para evitar a disseminação de alelos com variantes gênicas, desde 2015, a Associação Americana do Cavalo Quarto de Milha (AQHA) instituiu que, para serem registrados, todos os garanhões que realizarem coberturas devem ser obrigatoriamente testados para o painel de doenças genéticas conhecido como *five-panel* [paralisia periódica hipercalêmica (HYPP), deficiência de enzima de ramificação do glicogênio (GBED), astenia dérmica regional hereditária equina (HERDA), miopatia por acúmulo de polissacarídeo tipo 1 (PSSM1) e hipertermia maligna (MH)]. A partir de 2023, a enfermidade miosite inflamatória imunomediada (MYMH) também foi introduzida no painel (*six-panel*). No Brasil, a ABQM adotou essa medida em julho de 2020, sendo atualizada em julho de 2025, tornando obrigatório o teste genético para as seis doenças citadas anteriormente. A realização desse teste no garanhão também é obrigatória para que seus filhos sejam registrados. Caso o pai não o possua, os filhos devem ser testados. Além disso, a associação aconselha a todo criador a realizar o exame *six-panel* de suas genitoras com o mesmo intuito citado anteriormente (ABQM, 2025).

Para determinar o impacto de uma doença em uma raça, é necessário ter o conhecimento do modo de herança desta e da frequência de um alelo genético dessa doença em uma população (TRYON et al., 2009).

2. Revisão de literatura

2.1 Vaquejada

A vaquejada teve início em torno de 1870 e 1900, como o tradicional “pega-boi” no estado do Rio Grande do Norte. Os vaqueiros, precisavam entrar na mata fechada para capturar o boi chucro. Dessa necessidade diária nasceu a ideia da disputa da “vaquejada”, criada para testar quem conseguia dominar o animal pelo rabo no menor tempo possível (ABQM, 2024b). Atualmente, se concretizou como um esporte nacional e é considerada como Patrimônio Cultural Imaterial do Brasil desde 2016 (Lei 13.364/2016) (Brasil, 2016).

De acordo com a ABQM (2024b), a Vaquejada é, além do esporte, a indústria que mais movimenta financeiramente o Nordeste brasileiro. Este abriga o 2º maior plantel da raça Quarto de Milha do Brasil, com mais de 133 mil animais registrados segundo a Associação Brasileira de Vaquejada (ABVAQ). Esse esporte é responsável por gerar cerca de 720 mil empregos diretos e indiretos e já movimenta mais de R\$ 800 milhões na economia brasileira por ano (ABVAQ, 2023).

Atualmente, esse esporte caracteriza-se por uma dupla de competidores a cavalo, denominados vaqueiro puxador e vaqueiro de esteira, que têm como objetivo alcançar e emparelhar o bovino entre os equinos, conduzindo-o até a área demarcada por faixas na pista. Nesta área, o boi deve ser deitado pela condução da cauda artificial (ABQM, 2024a). Diante da necessidade da união entre força e velocidade em curto espaço, a raça quarto de milha é a mais frequente dentre os atletas de vaquejada.

2.2 HERDA

A astenia dérmica regional equina (HERDA), também conhecida como hiperelastose cutânea, é uma das formas da síndrome de Ehlers-Danlos (SED) que ocorre nos humanos. Essa síndrome também acomete outras espécies como ovinos, felinos, bovinos e caninos. Nos animais, ela também pode ser conhecida como dermatosparaxia, astenia cutânea e hiperelastose cutânea. A SED é formada pelo grupo de doenças que alteram o tecido conjuntivo por meio de alterações genéticas, como as mutações em genes que codificam vários tipos de colágeno, em enzimas que modificam o colágeno e outras proteínas da matriz extracelular (RASHMIR-RAVEN, 2013).

O grupo heterogêneo de doenças hereditárias do tecido conjuntivo (DHTC) é clinicamente caracterizado por hipermobilidade articular, hiperextensibilidade da pele e fragilidade tecidual (MALFAIT et al., 2017). A princípio, a SED tinha sido classificada com base em sinais clínicos e no modo de herança, totalizando 11 subtipos, denominados com numerais romanos (BEIGHTON et al., 1988). Entretanto, em 1998, devido à subjetividade dos sinais clínicos anteriormente citados, somada à presença de hematomas, surgiu a necessidade de uma nova

classificação baseada na análise bioquímica e molecular desses tipos de SED. Os numerais romanos foram substituídos pelo nome descritivo que expunha as manifestações características de cada tipo (BEIGHTON et al., 1998).

Geralmente, as variantes genéticas de caráter recessivo estão associadas àquelas que ocorrem em genes responsáveis pelas enzimas de processamento do colágeno, enquanto as dominantes associam-se às variantes em genes estruturais do colágeno. Na dermatosparaxia (tipo VIIc de Ehlers-Danlos), por exemplo, há diminuição da atividade da proteinase N do procólágeno. E na SED cifoescoliótica (tipo VIa), há sinais de variação genética nos genes da lisil-hidroxilase (MYLLYHARJU e KIVIRIKKO, 2001).

Com o advento das técnicas de sequenciamento de nova geração (NGS) e a constatação de novos subtipos de SED, foram identificados novos genes que também estão ligados à biossíntese e/ou à estrutura do colágeno com variantes genéticas. Assim, foi proposta uma nova classificação da SED. A nova classificação reconhece 13 subtipos, sendo organizados de acordo com a classificação clínica na qual se mantiveram os nomes previamente descritos, com o intuito de facilitar a comunicação entre a comunidade médico-científica e os pacientes anteriormente diagnosticados (MALFAIT et al., 2017).

Os autores dessa nova classificação organizaram os tipos de acordo com as características clínicas, os genes e proteínas envolvidos nessas variantes, o tipo de herança e suas siglas. Sendo eles: SED clássica; SED clássica-like; valvular cardíaca; SED vascular; SED hipermóvel; SED artroclasia; SED dermatosparaxis; SED cifoescoliótica; síndrome da córnea frágil; SED espondilodisplásica; SED musculocontratural; SED miopática e SED periodontoal (MALFAIT et al., 2017).

A SED foi relatada em diversas espécies de animais domésticos: em cães (ANDERSON JH, 1978; JAFFEY; BULLOCK; KATZ, 2025), gatos (PATTERSON, 1977), ovinos (ANDRADE et al., 2016), bovinos (HOLM et al., 2008) e coelhos (SINKE e VAN DIJK, 1997). Em cães e gatos acometidos, a pele é o órgão mais afetado e é fina e hiperextensível, com lesões facilmente infligidas, resultando em feridas hemorrágicas e cicatrizes atróficas. Não foram descritas complicações sistêmicas, diferentemente dos humanos. Já a frouxidão

e luxação articular, comuns em humanos, são menos frequentes em cães (GIANINO et al., 2019; HALPER, 2014).

Em bovinos e ovinos, vários casos de dermatosparaxia são análogos à síndrome de Ehlers-Danlos tipo VIIc humana. Em ambos ela é causada por variantes no gene da procólágeno I N-proteinase (pnPI) ou ADAMTS2, embora outros locais sejam provavelmente responsáveis por outros tipos de dermatoparaxia (COLIGE et al., 1999; HALPER, 2014). A fragilidade cutânea grave é uma característica proeminente da síndrome de Ehlers-Danlos tipo VIIc nas duas espécies, sendo que nos ovinos ainda há acúmulo de fluido gelatinoso no subcutâneo (ANDRADE et al., 2016; HALPER, 2014; VAATSTRA e HALLIDAY, 2011).

Essa condição dermatológica foi relatada em equinos pela primeira vez em 1978, quando ainda não era conhecida como HERDA, e sim como hiperelastose cutânea (LERNER e MCCRACKEN, 1978). No Brasil, essa enfermidade genética foi constatada pela primeira vez em 2005, quando três cavalos QM foram atendidos no hospital veterinário da UNESP de Botucatu. Estes apresentavam lesões bilaterais assimétricas nas regiões de tronco e lombar, nas quais a pele era hiperextensível (BORGES et al., 2005). Desde então, devido à prática comum de cosanguinidade entre cavalos portadores, a HERDA se tornou uma das doenças hereditárias mais frequentemente relatadas (RASHMIR-RAVEN, 2013) e importantes na indústria do quarto de milha (TRYON et al., 2009).

2.2.1 Etiologia

Os tecidos conjuntivos são responsáveis pelo estabelecimento e pela manutenção da forma do corpo e são formados principalmente por matriz extracelular, que é composta basicamente por proteínas fibrosas e substância fundamental. Essas fibras são constituídas predominantemente por colágeno, e a substância fundamental por um complexo viscoso e altamente hidrofílico de macromoléculas aniônicas e glicoproteínas multiadesivas. O colágeno é o tipo mais abundante de proteína do organismo (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2013). Seu principal tipo na composição dos tecidos é o fibrilar. No entanto, diversas outras formas de colágeno desempenham papéis essenciais na regulação da

organização e montagem do colágeno fibrilar e no estabelecimento de redes de membrana basal que fornecem suporte para manter a integridade do tecido (MIENALTOWSKI et al., 2021).

A síntese do colágeno é um processo de múltiplas etapas que inclui transcrição gênica, tradução, modificações pós-traducionais dentro da célula, formação da tripla hélice, secreção extracelular, modificações extracelulares e, por fim, montagem das fibrilas, modificações das fibrilas e formação das fibras (MIENALTOWSKI et al., 2021). Os principais aminoácidos que constituem o colágeno são a glicina (33,5%), a prolina (12%) e a hidroxiprolina (10%). Alguns aminoácidos, como hidroxiprolina e hidroxilisina, são característicos do colágeno (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2013).

A enzima ciclofilina B (CypB), convencionalmente vista como a principal enzima limitante da taxa de síntese de colágeno fibrilar (PYOTT et al., 2011), faz parte da família de proteínas peptidil-prolil cis-trans isomerase que são responsáveis por catalisar as ligações contendo prolil no pró-colágeno para a configuração trans. Essa configuração é importante para a formação da molécula de colágeno em tripla hélice (BACHINGERS, 1987).

O gene peptidil-prolil cis-trans isomerase B (PPIB) é o responsável por codificar a proteína CypB e encontra-se no cromossomo 1 dos equinos. O defeito nesse gene é caracterizado como um polimorfismo de nucleotídeo único (SNP), *missense* no gene da ciclofilina B (RASHMIR-RAVEN, 2013) e é a causa da HERDA, variante que possui caráter autossômico recessivo e resulta em uma doença degenerativa de pele que afeta a raça QM (ISHIKAWA et al., 2012; TRYON et al., 2007).

2.2.2 Epidemiologia

A HERDA já foi descrita em diversos países, como Estados Unidos, Canadá, México, Brasil, Inglaterra, França e Holanda (RASHMIR-RAVEN, 2013). Essa afecção é observada e descrita principalmente em cavalos QM (LERNER e MCCracken, 1978; WHITE et al., 2004). Entretanto, ela também foi descrita em cavalos Appaloosas ou Paint horses com linhagem de QM (WHITE et al., 2004). Já a SED também foi observada em outras raças de equinos: uma égua

mestiça manga-larga-campolina (OLIVEIRA-FILHO et al., 2017) e em um potro warmblood (MARSHALL; SECOMBE; NICHOLLS, 2011).

RASHMIR-RAVEN (2013), cita que por meio de um mapeamento genealógico, pode-se presumir que a origem da HERDA foi no garanhão QM Poco Bueno que, segundo a AQHA, possui 405 filhos na primeira geração, sendo 50% portadores, 537 potros na segunda geração, dos quais 25% seriam portadores, e na sua terceira geração incluiu 1.352 potros, dos quais 12,5% são portadores. Esse levantamento foi feito em 2013 e, nesse período, havia mais 1,7 milhão de descendentes vivos do Poco Bueno (RASHMIR-RAVEN, 2013).

A doença é mais prevalente entre cavalos Quarto de Milha da linhagem de apartação, embora portadores também sejam encontrados em outras modalidades, como rédeas, *working cow* e *western pleasure*. De acordo com um ranking publicado pela *Quarter Horse News* (QUARTER HORSE NEWS, 2019), três dos cinco principais cavalos reprodutores de apartação são portadores da variante e, até 2019, produziram 5.537 descendentes lucrativos, dos quais cerca de 50% (2.769) têm potencial para serem portadores da HERDA (WALKER et al., 2020). A seleção por características de desempenho associadas ao Poco Bueno e ao uso de endogamia para preservar linhagens e características de destaque contribuíram para o aumento do coeficiente de endogamia e da frequência de animais afetados (RASHMIR-RAVEN, 2013).

Dois parâmetros importantes para avaliar a presença de uma variante em uma população são a frequência alélica (FA) daquele alelo com a variante genética e o coeficiente de *inbreeding* (endogamia). A frequência alélica da HERDA no Brasil é de 2,9% (BADIAL et al., 2014b) e nos Estados Unidos da América é de 2,1% (TRYON et al., 2009). Essa frequência também foi calculada nas principais modalidades do quarto de milha, sendo a modalidade de apartação com maior FA de 7,5% no Brasil e 14,2% nos EUA (BADIAL et al., 2014b; TRYON et al., 2009).

A endogamia ocorre quando há produção de descendentes a partir do acasalamento de indivíduos relacionados por ancestralidade (RALLS; FRANKHAM; BALLOU, 2013). O coeficiente de *inbreeding* pode ser considerado como um indicador da proporção dos genes que se tornaram homozigotos

devido à endogamia. O cálculo dessa variável pode ser usado como uma tentativa de medir a provável redução percentual na heterozigosidade (aumento na homozigosidade), em relação a uma população base (TIPTON, 2008). Esse coeficiente da HERDA foi calculado em uma população de cavalos de apartação nos EUA. O coeficiente médio de consanguinidade para 52 cavalos afetados com pedigrees completos foi de 0,0261; quatro vezes maior que a média de 0,0066 para cavalos do grupo controle. Quanto maior esse coeficiente, maior a endogamia nessa população e maior a probabilidade de reunir alelos recessivos (TRYON et al., 2005).

2.2.3 Patogênese

A síntese do colágeno compreende uma complexa sequência de modificações bioquímicas pós-traducionais que ocorrem após a formação da cadeia polipeptídica inicial. Essas modificações são essenciais para garantir a estrutura tridimensional adequada e a função biológica da molécula (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2013).

A mutação G6R do tipo *missense* c. 115G>A no éxon 1 do gene PPIB, que codifica a proteína ciclofilina B, provoca uma substituição de uma glicina por arginina (ISHIKAWA et al., 2012; TRYON et al., 2007). Ishikawa et al., (2012) e Rashmir-Raven (2013) ainda ressaltam que essa mutação não afeta a atividade da enzima ciclofilina B, e sim retarda o dobramento e a secreção do colágeno. Essa enzima é uma das capazes de catalisar ligações contendo prolil no procolágeno para a configuração trans. Essa etapa é necessária para formar a molécula de colágeno em tripla hélice (BACHINGERS, 1987). Essa formação permite que o colágeno faça fibras resistentes e organizadas.

Além disso, ela modifica uma região da ciclofilina B que identifica proteínas mal dobradas no retículo endoplasmático, evento que se presume alterar a organização do colágeno, já que a formação dessas interações é crucial para a biossíntese correta deste (BACHINGERS, 1987; ISHIKAWA et al., 2012). Ou seja, o defeito nas fibras de colágeno da pele leva à separação entre a epiderme e a derme (WHITE et al., 2004).

2.2.4 Manifestações clínicas e patologia clínica

A HERDA é um subtipo de distúrbio da SED classificado como doença degenerativa da pele. Apesar de possuir diversos sinais clínicos, a característica marcante da doença é a presença de múltiplas áreas de pele solta, elástica e hiperextensível e mal aderida ao cavalo. As áreas lesionadas podem variar de tamanho, de 2 a 3 cm de diâmetro, chegando até o envolvimento de quase toda a superfície do cavalo. Pele frágil, descamação espontânea da pele e cicatrizes desfigurantes são sinais clínicos comuns (LERNER e MCCRACKEN, 1978; TRYON et al., 2005; WHITE et al., 2004; RASHMIR-RAVEN, 2015).

Embora sinais sutis da condição, como crina solta ou flexibilidade articular, possam estar presentes ao nascimento ou o trauma cutâneo possa expor o fenótipo já aos 6 meses de idade, a HERDA geralmente não é notada até que as lesões cutâneas apareçam por volta dos 18 a 24 meses de idade (RASHMIR-RAVEN, 2013; TRYON et al., 2005). A doma dos QM inicia-se por volta dessa idade; é nesse período que começa a ser empregado o uso das selas. Estas exercem uma pressão sobre a pele, podendo causar seu rompimento e a consequente formação de feridas com tempo de cicatrização prolongado, que podem evoluir para cicatrizes desfigurantes (TRYON et al., 2005; WHITE et al., 2004).

As alterações cutâneas foram observadas histologicamente por pesquisadores na prática: fragmentação e desorganização das fibras de colágeno tanto pela microscopia óptica quanto pela eletrônica (GUNSON et al., 1984). Também foram constatadas outras alterações na pele de cavalos com HERDA por meio da microscopia óptica, como a anormalidade na distribuição, orientação e densidade das fibras colágenas na derme profunda e anormalidade do colágeno na derme superficial (GUNSON et al., 1984), assim como diferenças na coloração das fibras colágenas. E pela microscopia eletrônica foi encontrada a variação no diâmetro das fibrilas de colágeno (BORGES et al., 2005; HARDY et al., 1988; WHITE et al., 2004). Além disso, também foi analisada a biomecânica que revelou menor resistência à tração e módulo de elasticidade da pele afetada (ISHIKAWA et al., 2012).

As alterações causadas pela HERDA não se restringem somente à derme, onde Brinkman et al., (2017) avaliaram a resistência à tração máxima (UTS) das válvulas cardíacas de cavalos afetados por HERDA e constataram que estes possuíam menor UTS dessas válvulas quando comparados com cavalos controle (BRINKMAN et al., 2017). Badial et al., (2015) e Bowser et al., (2012) também confirmam que outros tecidos, além da pele, com alto teor de colágeno fibrilar são anormais em cavalos com HERDA. Comparando a córnea de animais afetados com o grupo controle, foi possível observar que animais carreadores da HERDA possuíam a córnea mais fina nas regiões central e dorsal, curvatura da córnea aumentada, diâmetro da córnea aumentado e opacidade corneana leve (BADIAL et al., 2015).

Em um outro estudo compararam-se a resistência à tração (RT), o módulo de elasticidade (ME) e a energia até a falha (ETF) de alguns tecidos (ligamento suspensor do membro anterior, dos tendões flexores digitais superficiais e profundos; da cernelha, da pele do membro anterior e do abdômen, da artéria pulmonar principal e do arco aórtico) de cavalos carreadores ou não da HERDA tracionando-os até a falha. Neste estudo foi possível constatar que a RT, EM e ETF foram significativamente menores na pele de cavalos com HERDA e que as diferenças em RT e ETF foram mais extremas na cernelha do que no membro anterior ou no abdômen (BOWSER et al., 2014).

2.2.5 Diagnóstico

O diagnóstico da HERDA pode ser feito de duas maneiras (sinais clínicos e teste genético), sendo o teste molecular, que detecta a variante *missense* c.115G>A no gene PPIB, o método de predileção para o diagnóstico (ISHIKAWA et al., 2012; RASHMIR-RAVEN, 2013). Antes da existência do teste genético, o diagnóstico clínico se baseava na anamnese, sinais clínicos e exame histopatológico com lesões histopatológicas sugestivas, mas não patognomônicas (WHITE et al., 2004) .

Um estudo feito por Badial et al., (2014a) mostrou que a sensibilidade histopatológica para o diagnóstico de HERDA foi dependente do avaliador e variou de 73 a 88%, já a especificidade variou de 35 a 75% de acordo com a

região amostrada. Apesar da espessura média da pele em todas as regiões avaliadas ter sido mais fina nos cavalos afetados e da diferença estatística significativa entre a espessura da pele dos animais afetados e não afetados, a concordância interobservador para avaliação histopatológica foi de razoável a substancial (BADIAL et al., 2014a).

Outros estudos também foram feitos para tentar diagnosticar a HERDA na ausência do teste genético, entretanto, mostraram que tal prática não é eficaz: amostras de pele macroscopicamente normais não são úteis para distinguir cavalos afetados dos não afetados (RASHMIR-RAVEN et al., 2004; WHITE et al., 2004, 2007). Apesar dessas alterações histológicas associadas a HERDA serem consideradas controversas por alguns clínicos, a histologia pode levar a um diagnóstico presuntivo que pode ser confirmado com o teste de DNA por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR) (RASHMIR-RAVEN, 2013). Os testes genéticos permitem que veterinários façam diagnósticos específicos de doenças e que proprietários e criadores tomem decisões de reprodução informadas (TRYON et al., 2009).

2.2.6 Diagnósticos diferenciais

Apesar de apresentar sinais clínicos bem marcantes, pode ser necessário distinguir a HERDA de outras alterações dermatológicas de caráter traumático simples, genético e infeccioso. O trauma em cavalos não afetados, dependendo da extensão e do tipo de acometimento, pode causar feridas semelhantes às observadas nos animais que possuem a variante. Entretanto, normalmente estes não apresentarão cicatrização anormal e pele flácida e hiperextensível (RASHMIR-RAVEN; SPIER, 2015). No cenário genético, há outra variante que pode causar sinais clínicos compatíveis com a HERDA: a síndrome do potro frágil tipo 1 (FFS1) (GRILLOS et al., 2022). Essa variante (c.2032G > A, p.Gly678Arg) possui caráter autossômico recessivo e também faz parte da SED, causando lesões e má formação na pele de potros neonatos, lesões na gengiva e cavidade oral, bem como aborto e natimorto (MONTHOUX et al., 2015). Ela ocorre no gene procolágeno-lisina-2-oxoglutarato-5-dioxigenase 1 (PLOD1) (WINAND, 2012). Entretanto, diferentemente da HERDA, a FFS1 é identificada

em Puro-Sangue Inglês, Haflinger, American Sport Pony, Knabstrupper, Paint Horse e QM, onde os sinais clínicos aparecem em potros neonatos (DIAS et al., 2019; REITER et al., 2020, GRILLOS et al., 2022).

A epidermólise bolhosa juncional (JEB) (FRAME et al., 1988; KOHN et al., 1989; LIETO et al., 2002) pode ser confundida com a HERDA (RASHMIR-RAVEN; SPIER, 2015), porém manifesta-se exclusivamente em neonatos e não há relatos em cavalos da raça QM. Os potros afetados apresentam erosões e ulcerações cutâneas e mucosas logo após o nascimento, além de alterações dentárias características, como erupção precoce e desgaste do esmalte. A condição leva à sepse secundária, invariavelmente fatal (LIETO et al., 2002).

Rashmir-Raven e Spier (2015) também citam que alterações dermatológicas imunomediadas como pênfigo foliáceo, lúpus e erupções medicamentosas também podem ser consideradas como diagnóstico diferencial para HERDA. Apesar de normalmente apresentarem os sinais clínicos na mesma idade que os portadores da variante apresentam esses sinais, aqueles que possuem a autoimune não apresentam pele hiperextensível e cicatrização anormal. Rashmir-Raven ainda fala que, na sua experiência clínica, a doença com a qual a HERDA é mais frequentemente confundida é a dermatofilose devido à perda de pelos e à formação de crostas na pele distribuídas dorsalmente. Essa confusão advém de proprietários leigos (RASHMIR-RAVEN e SPIER, 2015).

2.2.7 Tratamento e prognóstico

Atualmente não há tratamento eficaz para os cavalos portadores da variante HERDA. Esses cavalos normalmente são considerados impróprios para monta devido aos ferimentos que se formam e, se estes forem persistentes, graves e causarem desconforto, pode ser necessária a eutanásia (FINNO et al., 2009; ROSA et al., 2021). Apesar de possuir prognóstico reservado, é sugerido aliar a suplementação adequada e cuidados com a ferida, podendo proporcionar uma melhor qualidade de vida para os animais afetados e até uma longevidade significativa (RASHMIR-RAVEN, 2013).

A nutrição adequada também é apontada como um fator importante, destacando-se a manutenção dos níveis séricos de cobre, vitaminas C e D e lisina por meio de suplementação, uma vez que esses componentes estão envolvidos no metabolismo do colágeno (RASHMIR-RAVEN e SPIER, 2015). Além disso, Rashmir-Raven (2013) recomenda que animais homozigotos sejam mantidos em locais cobertos, evitando a incidência direta de radiação solar. Esse aspecto foi investigado posteriormente, demonstrando-se que a radiação solar pode promover a regulação positiva de genes relacionados à collagenase cutânea, o que contribui para o agravamento dos sinais clínicos em indivíduos afetados, que já apresentam comprometimento na produção e na organização do colágeno (CUNHA NETO et al., 2023).

Muito se comenta sobre os cavalos homozigotos e seus prognósticos, por outro lado, há ainda outros indivíduos a serem melhor estudados: cavalos homozigotos que são pouco afetados podem ser montados e até mesmo competir (GRADY et al., 2009; RASHMIR-RAVEN, 2013). O crescente aumento da prevalência de carreadores bem-sucedidos levanta a hipótese de a variante HERDA estar ligada a uma vantagem no desempenho dos animais heterozigotos, levando a uma manifestação clínica que resulte em maior flexibilidade. Entretanto, ainda são necessários estudos mais avançados dessa população para confirmar se a biomecânica alterada no sistema musculoesquelético desses animais proporciona vantagem atlética (BOWSER et al., 2014; GRADY et al., 2009; TRYON et al., 2007; WALKER et al., 2020).

2.3 GBED

Há diversos tipos de doença de armazenamento de glicogênio (GSD) em humanos, dentre eles está a tipo IV (GSD IV) ou doença de Andersen, que é caracterizada como um distúrbio hereditário raro em humanos que resulta no acúmulo de amilopectina dentro das células, particularmente no fígado, músculos e tecido nervoso (Andersen, 1956). Ela é causada pela atividade reduzida da enzima ramificadora de glicogênio 1 (GBE 1), resultando em síntese anormal de glicogênio e formação de poliglucosano. Sua apresentação clínica é extremamente heterogênea, com manifestações neurológicas e

neuromusculares graves, miopatia, cardiomiopatia e fibrose hepática progressiva, podendo se manifestar no período neonatal, na infância, na primeira infância, na adolescência ou na idade adulta (KOEBERL et al., 2024).

Nos animais, a GSD já foi descrita em bovinos (REICHMANN et al., 1993) e cães (WALVOORT, 1985). A deficiência da enzima ramificadora de glicogênio (GBED), também conhecida como GSD IV, já foi observada em felinos (FYFE et al., 1992) e principalmente em equinos (RENDER et al., 1999; VALBERG et al., 2001; WARD et al., 2004). Apesar de nos humanos a GSD IV se manifestar em quatro grupos de acordo com idade e achados clínicos (primeiro: forma neonatal fatal caracterizada por hipotonia e cardiomiopatia; segundo: forma infantil caracterizada por cirrose progressiva; terceiro: uma forma na infância que se apresenta com cardiomiopatia; quarto: forma adulta caracterizada por miopatia leve), em equinos, a forma mais observada é a neonatal e fatal (RENDER et al., 1999; VALBERG et al., 2001).

2.3.1 Etiologia

Glicogênio é uma fonte de energia de extrema importância para o rápido crescimento e evolução de fetos e neonatos (VALBERG e MICKELSON, 2006). É a primeira fonte de energia para a maior parte dos tecidos do corpo do neonato e vital para manter a homeostase da glicose (STRYER, 1988). Essa molécula é uma forma vital de armazenamento de carboidratos em muitas células e é composta por ligações de glicose em cadeia reta α -1,4 com pontos de ramificação α -1,6. Sua síntese, conhecida como glicogênese, é feita principalmente por duas enzimas, a glicogênio sintase e a enzima ramificadora de glicogênio (enzima de ramificação 1,4- α -glicana; GBE1). A primeira é responsável por catalisar a formação das ligações de glicose α -1,4 a partir da UDP-glicose, enquanto a GBE1 transfere blocos existentes de resíduos de glicosila de uma cadeia em crescimento para outra cadeia para produzir ligações 1,6 (DIMAURO, 2001).

Quando é necessário mobilizar a glicose armazenada na forma de glicogênio (glicogenólise), as enzimas glicogênio fosforilase e a desramificadora são as responsáveis por esse processo. Os numerosos pontos de ramificação

no glicogênio animal fornecem abundantes resíduos terminais de glicose para a rápida mobilização da glicose pela glicogênio fosforilase (DIMAURO e LAMPERTI, 2001). Por se tratar de um processo complexo, deficiências em qualquer uma das enzimas ou proteínas de transporte envolvidas nas vias de síntese e degradação do glicogênio podem resultar em um distúrbio de GSD (STONE e BASIT, 2021).

2.3.2 Epidemiologia

A GBED ocorre em cavalos das raças QM e Paint Horse, com sua primeira descrição em 1999, por Render et al. (1999), que observaram acúmulo de amilopectina nas células musculares, cardíacas e cerebrais de três equinos da raça QM, sendo um natimorto, um aborto de 6 meses de gestação e um potro com 1 mês de idade que estava fraco ao nascer. Esses autores citaram um possível envolvimento desse quadro com a GBE (RENDER et al., 1999). A GBED foi descoberta efetivamente em 2001, por meio da observação, no exame histopatológico, de inclusões anormais de polissacarídeos em músculo, coração e fígado de potros neonatos submetidos à eutanásia ou que morreram devido à fraqueza muscular, insuficiência respiratória, convulsões hipoglicêmicas ou parada cardíaca (VALBERG et al., 2001).

A origem da variante ainda não é exata, entretanto, em um estudo feito por Wagner et al. (2006), é discutido que o resultado da análise do pedigree feito por eles leva a crer que o garanhão que viveu no primeiro terço do século XX, e que não é encontrado entre os pedigrees de Puro-Sangue Inglês, foi um dos antecessores em comum da variante GBED (WAGNER et al., 2006). Já em um outro estudo por Valberg e Mickelson (2006), menciona-se que os garanhões Zantanon e seu filho King P234 são os possíveis carreadores iniciais da GBED. Entretanto, ainda afirmam que não é possível fazer essa constatação apenas com a análise genealógica, pois a maioria dos QM descende desses dois garanhões e é sabido que essa variante está na raça desde a criação desta raça em 1940 (VALBERG e MICKELSON, 2006) .

A frequência de carreadores de um alelo portador dessa variante varia de 8 a 11% nos cavalos QM e de 4 a 11% nos cavalos Paint Horse (TRYON et al.,

2009; WARD et al., 2004). Dentre os subgrupos das modalidades esportivas, a maior prevalência encontra-se no *Western pleasure* (26,3%) seguida por apartação (13,6%), rédeas (9,5%) e três tambores (1,2%) nos EUA (TRYON et al., 2009). No Brasil, essas informações corroboram o observado no estudo norte-americano, onde a heterozigosidade da população estudada foi de 7,95%. Nas modalidades, esse parâmetro foi maior para apartação (19,75%), seguido de rédeas (10%), três tambores (5%) e conformação (3%) (ARAÚJO et al., 2018).

2.3.3 Patogênese

A GBED ocorre devido a uma variante genética no códon 34 do exon 1 do gene, que codifica a GBE1, no cromossomo 26 (WARD et al., 2004). Essa variante *nonsense* provoca a troca de uma citosina por uma adenina, que se reflete na troca de uma tirosina por um *stop-codon*, resultando na inatividade da enzima GBE (VALBERG et al., 2001; WARD et al., 2004).

Uma vez não identificada, a GBE não vai ramificar o glicogênio, fazendo com que sejam produzidas cadeias retas de glicogênio, limitando a taxa de síntese e degradação. E a importância clínica dessa falha é a falta de armazenamento e mobilização de glicogênio nos músculos cardíacos, esqueléticos, fígado e cérebro (VALBERG et al., 2001). O estoque de glicogênio no fígado é essencial para a manutenção da homeostase da glicose sanguínea, enquanto o glicogênio nos músculos cardíaco e esquelético é utilizado para fornecer energia à contração muscular (DIMAURO e LAMPERTI, 2001).

2.3.4 Manifestações clínicas e patologia clínica

Essa doença apresenta uma variedade de sinais clínicos, entretanto, o aborto fetal é uma manifestação comum nos equinos (Gb/Gb) (VALBERG et al., 2001; RENDER et al., 1999; WARD et al., 2004). Muitos potros com esse genótipo são abortados ou natimortos devido à alta prevalência de heterozigosidade nos QM e Paint Horses e à baixa prevalência de potros com GBED nascidos vivos (WAGNER et al., 2006).

Os achados hematológicos e bioquímicos desses potros incluem leucopenia e aumento moderado de creatinofosfoquinase (CK), aspartato aminotransferase (AST) e gama-glutamil transferase (GGT). Nos achados histopatológicos, observou-se acúmulo de glóbulos basofílicos e material cristalino eosinofílico em colorações de hematoxilina e eosina e positivo para a coloração com ácido periódico de Schiff (PAS) nas células do músculo esquelético, nas células de Purkinje ou nos miócitos cardíacos (VALBERG et al., 2001).

Os potros acometidos que sobrevivem até o parto, normalmente apresentam hipotermia e fraqueza, mas ganham força e aparentam ser “normais” quando recebem leite por mamadeira ou com auxílio para se levantar e mamar durante as primeiras semanas de vida. No início da vida, esses potros normalmente apresentam estado mental ligeiramente apático e algumas manifestações mais brandas, como deformidades que são facilmente corrigidas com bandagem ou administração de tetraciclina (VALBERG, 2020).

A progressão dos sinais clínicos pode ser bastante variável. Em alguns casos, os potros apresentam dificuldade para se levantar, insuficiência respiratória ou morte súbita, frequentemente associada a convulsões decorrentes de hipoglicemia ou à parada cardíaca (VALBERG et al., 2001; RENDER et al., 1999; SPONSELLER et al., 2003). A insuficiência respiratória pode manifestar-se precocemente e evoluir de forma progressiva, levando ao óbito mesmo com suporte ventilatório mecânico (VALBERG et al., 2001).

2.3.5 Diagnóstico

Há duas maneiras de se diagnosticar a GBED: exame histopatológico e o teste genético. A primeira identificação de GBED foi devida à observação de inclusões de amilopectina nas células nos tecidos musculares cardíacos e esqueléticos, observada por histopatologia. Sob análise, essa inclusão se mostrava de coloração azul com o iodo, resistente à diástase e intensamente positiva à coloração com PAS que, quando somadas, indicam que o material é uma forma anormal de glicogênio (RENDER et al., 1999).

O histopatológico ainda pode ser usado como diagnóstico ante-mortem, com biópsias musculares e post-mortem com fragmento de músculo esquelético, miocárdio, cérebro e fígado. O diagnóstico é feito com base na presença de inclusões globulares PAS-positivas com diminuição da coloração de fundo normal para glicogênio nesses tecidos e que são facilmente visíveis nas células de Purkinje do miocárdio (VALBERG et al., 2001; VALBERG e MICKELSON, 2006). Entretanto, há relato de um feto homozigoto para GBED que não apresentou esse acúmulo de polissacarídeos descrito (WAGNER et al., 2006).

A técnica de PCR, utilizada para identificar essa variante, é a mais precisa dos testes, já que a presença de amilopectina pode variar no local e na quantidade encontrada. A PCR pode ser feita tanto ante-mortem como post-mortem, podendo ser utilizados pelos da crina ou da cauda com bulbos intactos ou tecido hepático fetal para determinar qual genótipo aquele animal possui (VALBERG et al., 2001; WAGNER et al., 2006).

2.3.6 Diagnósticos diferenciais

Devido à grande variabilidade de sinais clínicos, incluindo o aborto, e aos sinais inespecíficos relacionados ao sistema neuromuscular e/ou respiratório, a GBED é uma doença genética relativamente comum em QMs e que pode ter passado despercebida até então, sendo confundida com várias doenças neonatais comuns (VALBERG et al., 2001). Outra doença genética que pode estar ligada a abortos e natimortos é a síndrome do potro frágil (FFS1) que também causa aborto e natimorto (GRILLOS et al., 2022).

As enfermidades infecciosas representam 42,8% das causas de aborto, 6,2% dos natimortos e 64,3% das causas de morte perinatal no Brasil (JUFFO et al., 2022). Agentes como Herpesvírus Equino Tipo 1 (EHV-1) e *Leptospira* spp são comumente associados a quadros de abortamento em equinos, principalmente a partir do 7º mês até o final da gestação (SMITH, 2015). Entretanto, observa-se a ocorrência de agentes oportunistas como *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., sendo encontrados como causa de aborto em equinos, o que evidencia a necessidade de se manter um manejo higiênico adequado durante a gestação (SILVA et al., 2020) associado ao protocolo vacinal.

Já as causas não infecciosas representam 9,1 – 15,8% dos casos (JUFFO et al., 2022; MARCOLONGO-PEREIRA et al., 2012). Dentro destas, destacam-se a torção de cordão umbilical, anormalidades congênitas e insuficiência placentária. Outro ponto a ser considerado é a dificuldade em determinar a causa do aborto, muitas vezes decorrente do não envio das amostras ou do armazenamento inadequado durante o transporte ao laboratório, especialmente em casos de distocia ou quando são observadas malformações congênitas ao exame clínico (MARCOLONGO-PEREIRA et al., 2012; SILVA et al., 2020).

Ademais, tendo em vista que a etiologia de aproximadamente metade dos casos de aborto no Brasil é desconhecida (MOREIRA et al., 1998; MARCOLONGO-PEREIRA et al., 2012), outras causas de aborto devem ser investigadas, e a GBED deve ser considerada como diagnóstico diferencial, principalmente nos casos em que os potros suspeitos sejam filhos de dois QM heterozigotos (ARAUJO et al., 2018). Nos estudos citados anteriormente nessa seção, é discutido o envio de material (feto, placenta e seus respectivos fluidos) para análise laboratorial, entretanto, não é discutido o estudo molecular com o intuito de investigar variantes genéticas (MOREIRA et al., 1998; MARCOLONGO-PEREIRA et al., 2012; SILVA et al., 2020).

2.3.7 Tratamento e prognóstico

A GBED é invariavelmente fatal, até, no máximo, as 18 semanas de idade, e não há tratamento para essa enfermidade (VALBERG e MICKELSON, 2006). Mesmo com tratamento em unidade de terapia intensiva, os potros não sobrevivem além desse período e muitos precisam ser eutanasiados antes disso. A eutanasia é recomendada após identificação do genótipo Gb/Gb para minimizar despesas desnecessárias (VALBERG, 2020).

Vale ressaltar que os animais heterozigotos não apresentam sinais clínicos e o cruzamento entre eles resulta em 25% de chance de gerar um potro afetado. Wagner et al. (2006) fizeram uma projeção com base no número de novos registros na AQHA, onde são registrados 150.000 novos animais anualmente. Tomando como base uma heterozigosidade da GBED de 8%, conclui-se que aproximadamente 16.000 desses animais serão heterozigotos para a variante. Ademais, assumindo um equilíbrio de Hardy-Weinberg,

aproximadamente 300 homozigotos serão concebidos e sofrerão com as manifestações clínicas da GBED (WAGNER et al., 2006). Diante disso, reforça-se a importância do teste genético, não só para diagnóstico, mas também antes da concepção desses indivíduos (FINNO et al., 2009).

2.4 Considerações gerais

O conhecimento sobre as variantes genéticas em uma população é essencial para o manejo eficiente e rentável da criação de equinos, especialmente quando se trata de doenças hereditárias recessivas como a HERDA e a GBED. Estudos de prevalência e de frequência alélica permitem identificar o grau de disseminação dessas variantes e, conseqüentemente, embasar estratégias de seleção e acasalamento mais seguras. Vale ressaltar que, tratando-se de uma enfermidade de manifestação clínica menos evidente do que a HERDA, a GBED acaba sendo negligenciada e pouco investigada frente aos casos de aborto ou de mortalidade neonatal precoce.

Quando se tem estudos genéticos prévios de uma população base, como no caso da população norte-americana de QM, há um parâmetro a ser comparado, quando este estudo se projeta para a população brasileira. Tendo em vista o que foi descrito sobre o comportamento dessas variantes em diversas modalidades equestres do QM americano e brasileiro, supõe-se que também há uma diferença na prevalência dessas enfermidades na população de vaquejada. Dessa forma, investigações sobre HERDA e GBED não apenas ampliam o entendimento biológico das doenças genéticas em equinos, como também fornecem subsídios para programas de melhoramento genético e manejo reprodutivo responsável. Ademais, a prevenção da concepção de indivíduos homozigotos para essas variantes reduz as perdas financeiras e o impacto emocional associados a essas ocorrências.

Referências bibliográficas

ABQM. **Cartilha institucional ABQM**. São Paulo: ABQM, 2016. Disponível em: <https://www.abqm.com.br/documents/20120/738064/cartilha.pdf/e6060758-9ebb-c787-1c85-dac13ab7e6b5?version=1.0&t=1692124178097>. Acesso em: 27 jul. 2025.

ABQM. **Esportes equestres do Brasil**. São Paulo: ABQM, 2024a. Disponível em: <https://www.abqm.com.br/documents/d/guest/esportesequestres-2024-pdf>. Acesso em: 27 jul. 2025.

ABQM. **Quarto de Milha lidera rebanho equino no Brasil, segundo levantamento do MAPA**. São Paulo: ABQM, 2023. Disponível em: <https://antigo.abqm.com.br/pt/noticias/quarto-de-milha-lidera-rebanho-equino-no-brasil-segundo-levantamento-do-mapa->. Acesso em: 27 jul. 2025.

ABQM. Regulamento do serviço de registro genealógico do cavalo quarto de milha. **Associação Brasileira de Criadores de Cavalo Quarto de Milha**, São Paulo, v. 446, n. 10, p. 1-54, 2025. Disponível em: https://www.abqm.com.br/documents/20120/392493/Anexo_40295884_Regulamento_final_V1_REV_2025_ABQM_MAPA.pdf/39ded964-d393-5d37-3f69-9f0da1dbd5b7?version=1.0&t=1740759388439. Acesso em: 27 jul. 2025.

ABQM. **Vaquejada alia tradição, paixão e cultura no Nordeste**. São Paulo: ABQM, 2024b. Disponível em: <https://abqm.com.br/web/guest/w/vaquejada-alia-tradicao-paixao-e-cultura-no-nordeste?>. Acesso em: 23 out. 2025.

ABVAQ. **Vaquejada movimentada mais de R\$ 800 milhões por ano, estima ABVAQ**. João Pessoa: ABVAQ, 2023. Disponível em: <https://www.abvaq.com.br/noticias/vaquejada-movimentada-mais-de-r--800-milhoes-por-ano--estima-abvaq/>. Acesso em: 27 jul. 2025.

ANDERSEN, D. H. Familial cirrhosis of the liver with storage of abnormal glycogen. **Laboratory Investigation**, New York, v. 5, p. 11-20, 1956.

ANDERSON, J. H.; BROWN, R. E. Cutaneous asthenia in a dog. **Journal of the**

American Veterinary Medical Association, Schaumburg, v. 173, p. 742-743, 1978.

ANDRADE, D. G. A.; DALANEZI, F. M.; TRECENTI, A. S.; CUNHA, P. H. J.; BORGES, A. S.; OLIVEIRA FILHO, J. P. Prevalence study of SNP c.421G>T in the ADAMTS2 gene responsible for dermatosparaxis in White Dorper sheep in Brazil. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 2, p. 73-76, 2016. DOI 10.1590/S0100-736X2016000200002.

ARAÚJO, C. E. T.; DELFIOL, D. J. Z.; BADIAL, P. R.; OLIVEIRA FILHO, J. P.; ARAÚJO JÚNIOR, J. P.; BORGES, A. S. Prevalence of the glycogen branching enzyme deficiency mutation in quarter horses in Brazil. **Journal of Equine Veterinary Science**, New York, v. 62, p. 81-84, 2018. DOI 10.1016/j.jevs.2017.10.010.

BACHINGERS, H. P. The Influence of Peptidyl-Prolyl Cis-Trans Isomerase on the in Vitro Folding of Type III Collagen. **The Journal of Biological Chemistry**, New York, v. 262, n. 35, p. 17144-17148, 1987. DOI 10.1016/S0021-9258(18)45502-0.

BADIAL, P. R.; CISNEROS-ÀLVAREZ, L. E.; BRANDÃO, C. V. S.; RANZANI, J. J. T.; TOMAZ, M. A. R. V.; MACHADO, V. M.; BORGES, A. S. Ocular dimensions, corneal thickness, and corneal curvature in quarter horses with hereditary equine regional dermal asthenia. **Veterinary Ophthalmology**, Oxford, v. 18, n. 5, p. 385-392, 2015. DOI 10.1111/vop.12222.

BADIAL, P. R.; OLIVEIRA FILHO, J. P.; PANTOJA, J. C. F.; MOREIRA, J. C. L.; CONCEIÇÃO, L. G.; BORGES, A. S. Dermatological and morphological findings in quarter horses with hereditary equine regional dermal asthenia. **Veterinary Dermatology**, Oxford, v. 25, n. 6, p. 547-e96, 2014a. DOI 10.1111/vde.12145.

BADIAL, P. R.; OLIVEIRA FILHO, J. P.; WINAND, N. J.; BORGES, A. S. Allele frequency of hereditary equine regional dermal asthenia in American Quarter horses in Brazil determined by quantitative real-time PCR with high resolution melting analysis. **Veterinary Journal**, London, v. 199, n. 2, p. 306-307, 2014b. DOI 10.1016/j.tvjl.2013.11.008.

BEIGHTON, P.; DE PAEPE, A.; DANKS, D.; FINIDORI, G.; GEDDE-DAHL, T.;

GOODMAN, R.; HALL, J. G.; HOLLISTER, D. W.; HORTON, W.; McKUSICK, V. A. et al. International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin, 1986. **American Journal of Medical Genetics**, New York, v. 29, n. 3, p. 581–594, 1988.

BEIGHTON, P.; DE PAEPE, A.; STEINMANN, B.; TSIPOURAS, P.; WENSTRUP, R. J. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. **American Journal of Medical Genetics**, New York, v. 77, n. 1, p. 31–37, 1998.

BORGES, A. S.; CONCEIÇÃO, L. G.; ALVES, A. L. G.; FABRIS, V. E.; PESSOA, M. A. Hereditary equine regional dermal asthenia in three related Quarter horses in Brazil. **Veterinary Dermatology**, Oxford, v. 16, n. 2, p. 125-130, 2005. DOI 10.1111/j.1365-3164.2005.00431.x.

BOWSER, J. E.; ELDER, S. H.; PASQUALI, M.; GRADY, J. G.; WILLS, R.; SWIDERSKI, C. E. Tensile properties in collagen-rich tissues of Quarter Horses with hereditary equine regional dermal asthenia (HERDA). **Equine Veterinary Journal**, Hoboken, v. 46, p. 216-222, 2014. DOI 10.1111/evj.12110.

BRASIL. Lei nº 13.364 de 29 de novembro de 2016. Eleva o rodeio, a vaquejada e o laço, bem como as respectivas expressões artístico-culturais, à condição de manifestação da cultura nacional e de patrimônio cultural imaterial; e dispõe sobre a valorização da equideocultura. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 30 nov. 2016. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2016/lei/l13364.htm. Acesso em: 10 mar. 2026.

BRINKMAN, E. L.; WEED, B. C.; PATNAIK, S. S.; BRAZILE, B. L.; CENTINI, R. M.; WILLS, R. W.; OLIVIER, B.; SLEDGE, D. G.; COOLEY, J.; LIAO, J.; RASHMIR-RAVEN, A. M. Cardiac findings in quarter horses with heritable equine regional dermal asthenia. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v. 250, n. 5, p. 538-547, 2017. DOI 10.2460/javma.250.5.538.

COELHO, C. S.; FARIA, P.; LOPES, R.; PISSINATI, G. L.; RAMALHO, L. O. Influência do exercício físico sobre sódio e potássio séricos em equinos da raça Quarto de Milha e mestiços submetidos à prova de laço em dupla. **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 1, p. 32-35, 2011.

COLIGE, A.; SIERON, A. L.; LI, S. W.; SCHWARZE, U.; PETTY, E.; WERTELECKI, W.; WILCOX, W.; KRAKOW, D.; COHN, D. H.; REARDON, W.; BYERS, P. H.; PROCKOP, D. J.; NUSGENS, B. V. Human Ehlers-Danlos syndrome type VII C and bovine dermatosparaxis are caused by mutations in the procollagen I N-proteinase gene. **American Journal of Human Genetic**, Cambridge, v. 65, n. 2, p. 308-317, 1999. DOI 10.1086/302504.

CUNHA NETO, C. A. V.; BADIAL, P. R.; OLIVEIRA-FILHO, J. P.; ANDRADE, D. G. A.; ARAÚJO, J. P.; BORGES, A. S. Solar radiation leads to increased collagenase gene expression (MMP1) in HERDA (Hereditary equine regional dermal asthenia) affected horses and may explain the typical dorsal distribution of their lesions. **Veterinary Dermatology**, Oxford, v. 34, n. 3, p. 209-221, 2023. DOI 10.1111/vde.13086.

DIAS, N. M.; ANDRADE, D. G. A.; TEIXEIRA-NETO, A. R.; TRINQUE, C. M.; OLIVEIRA FILHO, J. P.; WINAND, N. J.; ARAÚJO, J. P.; BORGES, A. S. Warmblood Fragile Foal Syndrome causative single nucleotide polymorphism frequency in Warmblood horses in Brazil. **The Veterinary Journal**, London, v. 248, n. 226, p. 101-102, 2019. DOI 10.1016/j.tvjl.2019.05.002.

DIMAURO, S.; LAMPERTI, C. Muscle glycogenoses. **Muscle & Nerve**, Hoboken, v. 24, n. 8, p. 984-999, 2001. DOI 10.1002/mus.1103.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS (FAO). **FAOSTAT: Crops and livestock products**. Roma: FAO, 2025. Disponível em: <https://www.fao.org/faostat/en/#data/QCL>. Acesso em: 10 mar. 2026

FINNO, C. J.; SPIER, S. J.; VALBERG, S. J. Equine diseases caused by known genetic mutations. **The Veterinary Journal**, London, v. 179, n. 3, p. 336-347, 2009. DOI 10.1016/j.tvjl.2008.03.016.

FYFE, J. C.; GIGER, U.; VAN WINKLE, T. J.; HASKINS, M. E.; STEINBERG, S. A.; WANG, P.; PATTERSON, D. F. Glycogen storage disease type IV: Inherited deficiency of branching enzyme activity in cats. **Pediatric Research**, New York, v. 32, n. 6, p. 719-725, 1992. DOI 10.1203/00006450-199212000-00020.

GIANINO, G. M.; VALBERG, S. J.; PERUMBAKKAM, S.; HENRY, M. L.; GARDNER, K.; PENEDO, C.; FINNO, C. J. Prevalence of the E321G MYH1 variant for immune-mediated myositis and nonexertional rhabdomyolysis in performance subgroups of American Quarter Horses. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Malden, v. 33, n. 2, p. 897-901, 2019. DOI 10.1111/jvim.15393.

GRADY, J. G.; ELDER, S. H.; RYAN, P. L.; SWIDERSKI, C. E.; RASHMIR-RAVEN, A. M. Biomechanical and molecular characteristics of hereditary equine regional dermal asthenia in Quarter Horses. **Veterinary Dermatology**, Oxford, v. 20, n. 5-6, p. 591-599, 2009. DOI 10.1111/j.1365-3164.2009.00830.x.

GRILLOS, A. S.; ROACH, J. M.; DE MESTRE, A. M.; FOOTE, A. K.; KINGSLEY, N. B.; MIENALTOWSKI, M. J.; BELLONE, R. R. First reported case of fragile foal syndrome type 1 in the Thoroughbred caused by PLOD1 c.2032G>A. **Equine Veterinary Journal**, v. 54, n. 6, p. 1086–1093, 2022. DOI: 10.1111/evj.13547.

GUNSON, D. E.; HALLIWELL, R. E. W.; MINOR, R. R. Dermal collagen degradation and phagocytosis. Occurrence in a horse with hyperextensible fragile skin. **Archives of Dermatology**, Chicago, v. 120, n. 5, p. 599-604, 1984. DOI 10.1001/archderm.1984.01650410041013.

HALPER, J. Connective tissue disorders in domestic animals. **Advances in experimental medicine and biology**, New York, v. 802, p. 231-240, 2014. DOI 10.1007/978-94-007-7893-1_14.

HARDY, M. H.; FISHER, K. R.; VRABLIC, O. E.; YAGER, J. A.; NIMMO-WILKIE, J. S.; PARKER, W.; KEELEY, F. W. An inherited connective tissue disease in the horse. **Laboratory Investigation**, New York, v. 59, n. 2, p. 253-262, 1988.

HOLM, D. E.; VAN WILPE, E.; HARPER, C. K.; DUNCAN, N. M. The occurrence of dermatosparaxis in a commercial Drakensberger cattle herd in South Africa. **Journal of the South African Veterinary Association**, Lyttelton, v. 79, n. 1, p. 19-24, 2008. DOI 10.4102/jsava.v79i1.235.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Equinos – produção agropecuária no Brasil**. Rio de Janeiro: IBGE, [s.d.]. Disponível em:

<https://www.ibge.gov.br/explica/producao-agropecuaria/equinos/br>. Acesso em: 10 mar. 2026.

ISHIKAWA, Y.; VRANKA, J. A.; BOUDKO, S. P.; POKIDYSHEVA, E.; MIZUNO, K.; ZIENTEK, K.; KEENE, D. R.; RASHMIR-RAVEN, A. M.; KAZUHIRO, N.; WINAND, N. J.; BÄCHINGER, H. P. Mutation in Cyclophilin B that causes Hyperelastosis Cutis in American Quarter Horse does not affect Peptidylprolyl cis-trans Isomerase activity but shows altered Cyclophilin B-Protein interactions and affects collagen folding. **The Journal of Biological Chemistry**, New York, v. 287, n. 26, p. 22253-22265, 2012. DOI 10.1074/jbc.M111.333336.

JAFFEY, J. A.; BULLOCK, G.; KATZ, M. L. Dermal pathology in a Catahoula Leopard dog with Dermasparaxis Ehlers Danlos syndrome caused by a homozygous ADAMTS2 missense variant. **Topics in Companion Animal Medicine**, New York, v. 66, p. 100976, 2025. DOI 10.1016/j.tcam.2025.100976.

JUFFO, G. D.; ANTONIASSI, N. A. B.; BASSUINO, D. M.; GOMES, D. C.; SNEL, G. G. M.; PAVARINI, S. P.; DRIEMEIER, D. Causes of abortion, stillbirth, and perinatal mortality in horses. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 42, n. 2, e06808, 2022. DOI: 10.1590/1678-5150-PVB-6808.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Tecido conjuntivo. *In*: JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. cap. 5, p. 201-260.

KOEBERL, D. D.; KOCH, R. L.; LIM, J. A.; BROOKS, E. D.; ARNSON, B. D.; SUN, B.; KISHNANI, P. S. Gene therapy for glycogen storage diseases. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, Hoboken, v. 47, n. 1, p. 93-118, 2024. DOI 10.1002/jimd.12654.

LERNER, D. J.; MCCracken, M. D. Hyperelastosis in 2 horses. **The Journal of Equine Medicine and Surgery**, Princeton, v. 2, p. 350-352, 1978.

LIETO, L. D.; SWERCZEK, T. W.; COTHRAN, E. G. Equine Epitheliogenesis Imperfecta in two American Saddlebred Foals is a Lamina Lucida Defect. **Veterinary Pathology**, Basel, v. 39, n. 5, p. 576-580, 2002. DOI 10.1354/vp.39-5-576.

MALFAIT, F.; FRANCOMANO, C.; BYERS, P.; BELMONT, J.; BERGLUND, B.; BLACK, J.; BLOOM, L.; BOWEN, J. M.; BRADY, A. F.; BURROWS, N. P.; CASTORI, M.; COHEN, H.; COLOMBI, M.; DEMIRDAS, S.; BACKER, J. The 2017 International Classification of the Ehlers-Danlos Syndromes. **American Journal of Medical Genetics**, Hoboken, v. 175, n. 1, p. 8-26, 2017. DOI 10.1002/ajmg.c.31552.

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA E PECUÁRIA. **Revisão do Estudo do Complexo do Agronegócio do Cavalo**. Brasília, DF: MAPA, 2016. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/camaras-setoriaisematicas/documentos/camaras-setoriais/equideocultura/anos-anteriores/revisao-doestudo-do-complexo-do-agronegocio-do-cavalo>. Acesso em: 28 jul. 2025.

MARCOLONGO-PEREIRA, C.; ADRIEN, M. L.; LADEIRA, S. R. L.; SOARES, M. P.; ASSIS-BRASIL N. D.; SCHILD, A. L. Abortos em equinos na região Sul do Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 32, n. 1, p. 22-26, 2012.

MARSHALL, V. L.; SECOMBE, C.; NICHOLLS, P. K. Cutaneous asthenia in a Warmblood foal. **Australian Veterinary Journal**, v. 89, n. 3, p. 77–81, 2011. DOI: 10.1111/j.1751-0813.2010.00683.x.

MIENALTOWSKI, M. J.; GONZALES, N. L.; BEALL, J. M.; PECHANEC, M. Y. Basic structure, physiology, and biochemistry of connective tissues and extracellular matrix collagens. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, New York, p. 5-43, 2021. DOI 10.1007/978-3-030-80614-9_2.

MONTHOUX, C.; BROT, S.; JACKSON, M.; BLEUL, U.; WALTER, J. Skin malformations in a neonatal foal tested homozygous positive for Warmblood Fragile Foal Syndrome. **BMC Veterinary Research**, London, v. 11, n. 1, p. 1-8, 2015. DOI 10.1186/s12917-015-0318-8.

MOREIRA, N.; KRÜGER, E. R.; WARTH, J. F. G.; BIESDORF, S. M.; GOULARTE, M. M. M.; WEISS, R. R. Aspectos etiológicos e epidemiológicos do aborto eqüino. **Archives of Veterinary Science**, Curitiba, v. 3, n. 1, p. 25-30, 1998.

MYLLYHARJU, J.; KIVIRIKKO, K. I. Collagens and collagen-related diseases. **Annals of Medicine**, London, v. 33, n. 1, p. 7-21, 2001. DOI 10.3109/07853890109002055.

OLIVEIRA-FILHO, J. P.; BADIAL, P. R.; LIBOREIRO, R. M.; CONCEIÇÃO, L. G.; WINAND, N. J.; BORGES, A. S. Ehlers-Danlos Syndrome in a Mangalarga–Campolina Crossbreed Mare. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 57, p. 95-99, 2017. DOI: 10.1016/j.jevs.2017.07.010.

PATTERSON, D. F.; MINOR, R. R. Hereditary fragility and hyperextensibility of the skin of cats. A defect in collagen fibrillogenesis. **Laboratory Investigation**, New York, v. 37, n. 2, p. 170-179, 1977.

PYOTT, S. M.; SCHWARZE, U.; CHRISTIANSEN, H. E.; PEPIN, M. G.; LEISTRITZ, D. F.; DINEEN, R.; HARRIS, C.; BURTON, B. K.; ANGLE, B.; KIM, K.; SUSSMAN, M. D.; WEIS, M.; EYRE, D. R. Mutations in PPIB (cyclophilin B) delay type I procollagen chain association and result in perinatal lethal to moderate osteogenesis imperfecta phenotypes. **Human Molecular Genetics**, Oxford, v. 20, n. 8, p. 1595-1609, 2011.

RALLS, K.; FRANKHAM, R.; BALLOU, J. D. Inbreeding and outbreeding. In: LEVIN, S. A. (ed.). *Encyclopedia of biodiversity*. 2. ed. Waltham: Academic Press/Elsevier, 2013. p. 245–252. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384719-5.00073-3>

RASHMIR-RAVEN, A. M.; WINAND, N. J.; READ, R. W.; HOPPER, R. M.; RYAN, P. L.; POOLE, M. H.; ERB, H. N. Equine hyperelastosis cutis update. In: ANNUAL AMERICAN ASSOCIATION OF EQUINE PRACTITIONERS CONVENTION, 50., 2004, Ithaca. **Proceedings** [...]. Ithaca: International Veterinary Information Service, 2004. p. 47-50.

RASHMIR-RAVEN, A. M.; SPIER, S. J. Hereditary equine regional dermal asthenia (HERDA) in Quarter Horses: a review of clinical signs, genetics and research. **Equine Veterinary Education**, Newmarket, v. 27, p. 604-611, 2015. DOI 10.1111/eve.12459.

RASHMIR-RAVEN, A. M. Heritable equine regional dermal asthenia. **Veterinary Clinics of North America - Equine Practice**, Philadelphia, v. 29, n. 3, p. 689-702, 2013. DOI 10.1016/j.cveq.2013.09.001.

REICHMANN, K. G.; TWIST, J. O.; THISTLETHWAITE, E. J. Clinical, diagnostic and biochemical features of generalised glycogenosis type II in Brahman cattle. **Australian Veterinary Journal**, Oxford, v. 70, n. 11, p. 405-408, 1993. DOI 10.1111/j.1751-0813.1993.tb06073.x.

REITER, S.; BREM, G.; HARING, E.; HOELZLE, L.; STEFANIUK-SZMUKIER, M.; DŁUGOSZ, B.; PIÓRKOWSKA, K.; ROPKA-MOLIK, K.; MALVICK, J.; PENEDO, M. C. T.; REBECCA R BELLONE, R. R. Distribution of the warmblood fragile foal syndrome type 1 mutation (Plod1 c.2032g>a) in different horse breeds from europe and the United States. **Genes**, Basel, v. 11, n. 12, p. 1-11, 2020. DOI 10.3390/genes11121518.

RENDER, J. A.; COMMON, R. S.; KENNEDY, F. A.; JONES, M. Z.; FYFEET, J. C. Amylopectinosis in fetal and neonatal Quarter Horses. **Veterinary Pathology**, Thousand Oaks, v. 36, n. 2, p. 157-160, 1999. DOI 10.1354/vp.36-2-157.

QUARTER HORSE NEWS. **Top 5 cutting sires**. 2019. Disponível em: <https://www.quarterhorsesnews.com/2019/02/top-5-cutting-sires/>. Acesso em: 25 out. 2025.

ROSA, L. P.; TROOP, T. W.; MARTIN, K.; VIERRA, M. Hereditary Equine Regional Dermal Asthenia homozygote adult working horse with mild signs: a case report. **Journal of Equine Veterinary Science**, New York, v. 106, p. 103756, 2021.

SILVA, A. A.; VILLALOBOS, E. M. C.; CUNHA, E. M. S.; LARA, M. C. C. S. H.; NASSAR, A. F. C.; PIATTI, R. M.; CASTRO, V.; PINHEIRO, E. S.; CDF, A. F. Causes of equine abortion, stillbirth, and perinatal mortality in Brazil. **Arquivos do Instituto Biológico**, São Paulo, v. 87, p. 1–9, 2020.

SINKE, J. D.; VAN DIJK, J. E.; WILLEMSE, T. A case of Ehlers-Danlos-like syndrome in a rabbit with a review of the disease in other species. **The Veterinary Quarterly**, Oxfordshire, v. 19, n. 4, p. 182-186, 1997. DOI 10.1080/01652176.1997.9694768.

SMITH, B. P. Abortion and perinatal disease. In: SMITH, B. P. **Large animal internal medicine**. 5. ed. St. Louis: Mosby, an imprint of Elsevier Inc., 2015. p. 1338–1344.

SPONSELLER, B. T.; VALBERG, S. J.; WARD, T. L.; FALES-WILLIAMS, A. J.; MICKELSON, J. R. Muscular weakness and recumbency in a Quarter Horse colt due to glycogen branching enzyme deficiency. **Equine Veterinary Education**, Newmarket, v. 15, n. 4, p. 182-188, 2003. DOI 10.1111/j.2042-3292.2003.tb00240.x.

STONE, W. L.; BASIT, H.; ADIL, A. **Glycogen Storage Disease**. Treasure Island: StatPearls, 2021.

STRYER, L. **Biochemistry**. New York: W. H. Freeman and Company, 2015.

TIPTON, S. G. **Epidemiologic and economic study of Hyperelastosis Cutis: HERDA in the Quarter Horse Cutting Industry**. Starkville: Mississippi State University, 2008.

TRYON, R. C., PENEDO, M. C., MCCUE, M. E., VALBERG, S. J., MICKELSON, J. R., FAMULA, T. R., WAGNER, M. L., JACKSON, M., HAMILTON, M. J., NOOTEBOOM, S., & BANNASCH, D. L. Evaluation of allele frequencies of inherited disease genes in subgroups of American Quarter Horses. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 234, n. 1, p. 120-125, 2009. DOI 10.2460/javma.234.1.120.

TRYON, R. C.; WHITE, S. D.; BANNASCH, D. L. Homozygosity mapping approach identifies a missense mutation in equine cyclophilin B (PPIB) associated with HERDA in the American Quarter Horse. **Genomics**, San Diego, v. 90, n. 1, p. 93-102, 2007. DOI 10.1016/j.ygeno.2007.03.009.

TRYON, R. C.; WHITE, S. D.; FAMULA, T. R.; SCHULTHEISS, P. C.; HAMAR, D. W.; BANNASCH, D. L. Inheritance of hereditary equine regional dermal asthenia in Quarter Horses. **American Journal of Veterinary Research**, Schaumburg, v. 66, n. 3, p. 437-442, 2005.

VAATSTRA, B. L.; HALLIDAY, W. D.; WAROPASTRAKUL, S. Dermatosparaxis in two white Dorper lambs. **New Zealand Veterinary Journal**, Abingdon, v. 59, n. 5, p. 258-260, 2011.

VALBERG, S. J.; MICKELSON, J. Glycogen-Branching Enzyme Deficiency. *In*: AAEP ANNUAL CONVENTION, 2006, San Antonio. **Proceedings** [...]. San Antonio: American Association of Equine Practitioners, 2006. p. 351-353. v. 52.

VALBERG, S. J.; WARD, T. L.; RUSH, B.; KINDE, H.; HIRARAGI, H.; NAHEY, D.; FYFE, J.; MICKELSON, J. R. Glycogen branching enzyme deficiency in quarter horse foals. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Malden, v. 15, n. 6, p. 572-580, 2001. DOI 10.1111/j.1939-1676.2001.tb01593.x.

VALBERG, Stephanie J. *Genetics of equine muscle disease*. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 36, n. 2, p. 353–378, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2020.03.012>

WAGNER, M. L.; VALBERG, S. J.; AMES, E. G.; BAUER, M. M.; WISEMAN, J. A.; PENEDO, M. C. T.; KINDE, H.; ABBITT, B.; MICKELSON, J. R. Allele frequency and likely impact of the glycogen branching enzyme deficiency gene in quarter horse and paint horse populations. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Malden, v. 20, n. 5, p. 1207-1211, 2006. DOI 10.1892/0891-6640(2006)20[1207:AFALIO]2.0.CO;2.

WALKER, N. L.; PATOUT, A. R.; CATER, M. Industry perceptions of HERDA in performance horses. **Journal of Equine Veterinary Science**, New York, v. 88, 2020. DOI 10.1016/j.jevs.2020.102939.

WALVOORT, H. Glycogen storage disease type II in the Lapland dog. **The**

Veterinary Quarterly, Abingdon, v. 7, n. 3, p. 187-190, 1985. DOI 10.1080/01652176.1985.9693981.

WARD, T. L.; VALBERG, S. J.; ADELSON, D. L.; ABBEY, C. A.; BINNS, M. M.; MICKELSON, J. R. Glycogen branching enzyme (GBE1) mutation causing equine glycogen storage disease IV. **Mammalian Genome**, New York, v. 15, n. 7, p. 570-577, 2004. DOI 10.1007/s00335-004-2369-1.

WHITE, S. D.; AFFOLTER, V. K.; BANNASCH, D. L.; SCHULTHEISS, P. C.; HAMAR, D. W.; CHAPMAN, P. L.; NAYDAN, D.; SPIER, S. J.; ROSYCHUK, R. A. W.; REES, C.; VENEKLASEN, G. O. Hereditary equine regional dermal asthenia ('hyperelastosis cutis') in 50 horses: clinical , histological, immunohistological and ultrastructural findings. **Veterinary Dermatology**, Oxford, v. 15, n. 4, p. 207-217, 2004. DOI 10.1111/j.1365-3164.2004.00402.x.

WHITE, S. D.; AFFOLTER, V. K.; SCHULTHEISS, P. C.; BALL, B. A.; WESSEL, M. T.; KASS, P.; MOLINARO, A. M.; BANNASCH, D. L.; IHRKE, P. J. Clinical and pathological findings in a HERDA-affected foal for 1.5 years of life. **Veterinary Dermatology**, Oxford, v. 18, n. 1, p. 36-40. DOI 10.1111/j.1365-3164.2007.00562.x.

WINAND, N. **Identification of the causative mutation for Inherited Connective Tissue Disorders in Equines**. Depositante: Cornell University. WO 2012/158711 A1. Depósito: 15 maio 2012. Concessão: 22 nov. 2012.

CAPÍTULO II

CAPÍTULO IV

Considerações finais

Diante dos resultados, concluímos que as variantes responsáveis por HERDA e GBED estão presentes nos equinos QM de vaquejada do Nordeste brasileiro. Tratando-se de mutações autossômicas recessivas, é importante que se façam os testes genéticos para essas variantes antes de realizar os cruzamentos, a fim de identificar animais heterozigotos e evitar a reprodução destes mesmo sem terem apresentado qualquer alteração dermatológica ou reprodutiva. Por se tratar de um fenótipo homozigoto que causa incapacidade de performance atlética e até incompatibilidade com a vida e outro que causa abortos e letalidade neonatal, é importante impedir a concepção desses indivíduos para evitar perdas econômicas. Além disso, o estudo pode auxiliar os médicos veterinários que atuam diretamente com estes animais, orientando-os sobre essas duas variantes e como elas podem fazer parte das suas rotinas.