

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 15/01/2017.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**AVALIAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL E DA EXPRESSÃO
DE METALOPROTEINASES 2 E 9 DE EQUINOS COM
OBSTRUÇÃO EXPERIMENTAL DO CÓLON MENOR**

Beatriz de Assis Pimenta

Médica Veterinária

2016

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**AVALIAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL E DA EXPRESSÃO
DE METALOPROTEINASES 2 E 9 DE EQUINOS COM
OBSTRUÇÃO EXPERIMENTAL DO CÓLON MENOR**

Beatriz de Assis Pimenta

Orientador: Prof. Dr. José Corrêa de Lacerda Neto

Coorientadora: Dra. Kamila Gravena

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Câmpus de Jaboticabal, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária (Clínica Médica).

2016

Pimenta, Beatriz de Assis
P644a Avaliação clínico-laboratorial e da expressão de metaloproteinases
2 e 9 de equinos com obstrução experimental do cólon menor /
Beatriz de Assis Pimenta. – – Jaboticabal, 2016
xix, 68 p. : il. ; 28 cm

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista,
Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 2016
Orientador: José Corrêa de Lacerda Neto
Banca examinadora: Annelise Carla Camplesi dos Santos, Fabiana
Garcia Christovão
Bibliografia

1. *Cólica*. 2. Isquemia. 3. Metaloproteinase. I. Título. II. Jaboticabal-
Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias.

CDU 619:616.348:636.1

Ficha catalográfica elaborada pela Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação –
Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação - UNESP, Câmpus de Jaboticabal.

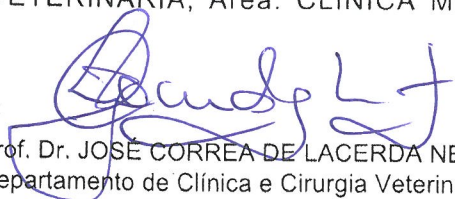
CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: AVALIAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL E DA EXPRESSÃO DE METALOPROTEINASES 2 E 9 DE EQUINOS COM OBSTRUÇÃO EXPERIMENTAL DO CÔLON MENOR

AUTORA: BEATRIZ DE ASSIS PIMENTA

ORIENTADOR: JOSÉ CORREA DE LACERDA NETO

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em MEDICINA VETERINÁRIA, Área: CLÍNICA MÉDICA VETERINÁRIA, pela Comissão Examinadora:


Prof. Dr. JOSÉ CORREA DE LACERDA NETO

Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal


Profa. Dra. ANNELISE CARLA CAMPLESI DOS SANTOS

Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal


Profa. Dra. FABIANA GARCIA CHRISTOVÃO
Faculdades Associadas de Uberaba / Uberaba/MG

Jaboticabal, 15 de janeiro de 2016

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

BEATRIZ DE ASSIS PIMENTA – nascida em Barretos, São Paulo, em 05 de Junho de 1986, filha de Julio de Assis Pimenta e Arlete Gonçalves de Souza Pimenta, concluiu o Ensino Fundamental e Médio no Colégio Técnico Soares de Oliveira, em Barretos, SP. Em janeiro de 2013, graduou-se em Medicina Veterinária pela Faculdade “Dr. Francisco Maeda” - FAFRAM, Campus de Ituverava, SP, onde desenvolveu o trabalho de conclusão de curso intitulado “Correlação entre nível de estresse e lesão muscular em equinos submetidos à prova de três tambores”, sob orientação da Profa. Dra. Fabiana Garcia Christovão. Em março de 2013, ingressou no Programa de Pós Graduação em Medicina Veterinária, no curso de Mestrado, pela Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP, Câmpus de Jaboticabal-SP, sob orientação do Prof. Dr. José Corrêa de Lacerda Neto.

“Acho que é, justamente, nos momentos difíceis e nas situações de frustração que se comprova a força e o caráter de cada um, tornando os problemas e a frustração em estímulos para dar a volta por cima.”

Ayrton Senna

*Dedico esta dissertação ao meu amado
afilhado, Lorenzo Prado Nunes, que veio para
alegrar os meus dias, já que a sua vida dá mais
sentido à minha!! Ao seu lado aprendo a
doçura de ser criança outra vez.*

AGRADECIMENTOS

À Deus e a Nossa Senhora de Fátima, que me acompanham, incondicionalmente, por esse caminho da vida, concedendo-me proteção, forças para resistir e persistir, coragem e determinação para seguir em busca dos meus sonhos e, principalmente, por todos os dias renovar e fortalecer a minha fé!

Aos meus pais, Julio de Assis Pimenta e Arlete Gonçalves de Souza Pimenta, que abdicaram de seus próprios sonhos para que os meus se tornassem possíveis, sobretudo, pelo apoio e incentivo concedido diante das minhas metas e incertezas. Agradeço pelo amor, carinho, educação e aos princípios que me ensinaram.

À minha família, por toda a compressão, solidariedade e por sempre me proporcionarem estímulo, apoio e incentivo. Agradeço, imensamente, por me fortalecerem no momento mais delicado de minha vida, impedindo assim que eu desanimasse.

Ao meu orientador, Prof. Dr. José Corrêa de Lacerda Neto, por ter me aceitado junto a sua equipe de trabalho; pelos ensinamentos compartilhados e aos conselhos repassados.

À minha coorientadora, Dra. Kamila Gravena, por toda a colaboração durante a execução deste trabalho, pelas sugestões e correções sugeridas.

À Profa. Fabiana Christovão Garcia, querida professora e orientadora da Graduação e, neste momento, professora convidada para compor a banca examinadora deste trabalho. Agradeço, pela doçura nas palavras e, principalmente, por acreditar em mim!

À Profa. Dra. Annelise Carla Camplesi dos Santos, por ter aceitado o convite para compor a banca examinadora do exame de qualificação e de defesa, proporcionando valiosas sugestões e correções deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Paulo Aléscio Canola, por também ter aceitado o convite para compor a banca examinadora do exame de qualificação e contribuído com o aprimoramento deste estudo.

Ao Prof. Dr. Joaquim Mansano Garcia, coordenador do Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária, por toda a compreensão e generosidade ao intervir nos momentos que dele precisei.

À Profa. Dra. Gisele Fabrino Machado, da Faculdade de Medicina Veterinária, Campus de Araçatuba/SP, por conceder a utilização do Laboratório de Patologia Aplicada – LApap e, desta forma, viabilizar a realização das análises zimográficas. Agradeço, principalmente, pela generosidade em disponibilizar materiais próprios em benefício deste estudo.

Ao Dr. Paulo Ricardo Dell’Armeline Rocha, por todo auxílio e paciência ao me ensinar a técnica zimográfica, pois sem essa, nada disso seria possível, pela confiança, pelas orientações e, sem dúvida, por todos os esclarecimentos e incentivos.

Ao querido Dr. Guilherme Dias de Melo, mesmo ausente, não poupou esforços para me auxiliar, nas dúvidas, questionamentos e indagações, sempre com muita humildade e paciência. Além, é claro, de toda a gentileza em dividir os seus vastos conhecimentos em prol do meu aprendizado.

Aos meus eternos amigos, companheiros e parceiros de profissão, Marcos Vinícius Jardim Sandrin (Markin), Vinícius da Silva Rodrigues (Pesca), Gabriel Campos Pimentel (Tripa) e Vinícius Fleury Guedes Martins (Beijo), por todo o apoio, incentivo, solidariedade e, principalmente, encorajando-me a enfrentar o infortúnio pessoal. Obrigada, por compreenderem a minha ausência e entenderem que não há distância para aqueles que estão dentro do coração!

Aos amáveis e inesquecíveis amigos que conquistei em Araçatuba-SP, ao longo deste trabalho e, em especial, a Ana Carolina Borsanelli (Carol), Juliane Teramachi Trevizan (Ju), Fernanda Grecco Grano (Fefê), José Eduardo Santos da Silva (Du), Milena Sato de Souza (Mi) e in memoriam ao Augusto Schweigert (Guto),

que me receberam e me acolheram de forma tão carinhosa, verdadeira e, principalmente, respeitosa. Agradeço pela cumplicidade, companheirismo e solidariedade, durante a realização da zimografia; nas refeições; nos momentos pessoais e, principalmente, pela amizade que permanece e fortalece mesmo a distância!

Aos meus inesquecíveis amigos, irmãos e companheiros de profissão Rafael Mamede Tosi e Rene Moraes Girardi, os quais se fizeram presentes intensamente ao longo da graduação e que sempre me estimularam para seguir a diante. Ainda que, neste momento estejamos distantes sei que a amizade permanece a mesma ou até mais verdadeira.

Ao querido Dr. Reinaldo de Campos e sua esposa Dra. Fernanda Manzano de Campos, agradeço pela oportunidade de estágio; pela amizade; pelo carinho; pelo respeito e, principalmente, pelos exemplos e ensinamentos inolvidáveis que compartilham comigo, no âmbito profissional e pessoal.

As minhas queridas amigas Gabriela de Lima Araújo, Eugênia dos Santos Moreira, Laisa dos Santos Borba, Fernanda Coutinho de Freitas e Gabriela Siqueira de Martins, por todo carinho, companheirismo, descontração, apoio e incentivo. Obrigada, por me acolherem nos momentos de conquista e de languidez.

Às queridas amigas Annita Moraes Girardi e Viviane Carla Fortulan, ex-companheiras de casa e as quais sempre irei considerá-las como irmãs. Apesar da distância jamais deixarão de viver no meu coração, nas minhas orações e nas minhas lembranças. Agradeço, com todo amor e respeito, por todos os momentos que compartilhamos dos quais guardo com carinho e saudades.

Aos demais amigos e companheiros de equipe Vinícius Athaydes Canello, Antônio Fernando Bariani Junior, Nara Saraiva Bernardi e Daniela Junqueira de Queiroz, por todo auxílio, incentivo e companheirismo.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de estudos, sem a qual não seria possível a realização do meu mestrado.

À Universidade Estadual “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Jaboticabal - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinária (UNESP-FCAV) e ao Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária, pela indescritível oportunidade ao proporcionar a realização deste sonho.

À todos os funcionários da Pós-graduação, em especial à Branca, Márcia, Moisés e Fernanda por me atenderem com tanto respeito, compreensão e dedicação; sempre dispostos a esclarecer as dúvidas e solucionar os imprevistos.

Às queridas funcionárias Dona Dalva e Cirlene, por sempre me receberem com um sorriso e, claro, por me atenderem com carinho e sutileza.

Àqueles que aqui não foram mencionados, mas que de alguma forma acrescentaram valores em prol da finalização deste sonho.

SUMÁRIO

	Página
CERTIFICADO COMISSÃO DE ÉTICA E BEM ESTAR ANIMAL	xii
RESUMO	xiii
ABSTRACT	xiv
LISTA DE ABREVIATURAS	xv
LISTA DE FIGURAS	xvii
LISTA DE TABELAS	xix
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DE LITERATURA	2
2.1.Síndrome Cólica	2
2.2.Injúria de Isquemia e Reperusão	5
2.3.Metaloproteinases de Matriz (MMPs)	12
3. MATERIAIS E MÉTODOS	18
3.1. Animais	18
3.2. Exame Físico	18
3.3. Cuidados Pré-Cirúrgicos	19
3.4. Procedimentos Anestésicos	19
3.5. Procedimentos Cirúrgicos	20
3.6. Cuidados Pós Cirúrgico	22
3.7. Colheita e Processamento do Sangue Venoso	23
3.8. Colheita e Processamento do Líquido Peritoneal	23
3.9 Procedimentos Laboratoriais	25
3.9.1 Avaliação Eritroleucométrica e Citológica do Líquido Peritoneal	25
3.9.2 Análise Zimográfica das Metaloproteinase 2 e 9	25
3.10 Análises Estatísticas	26
4. RESULTADOS	27
4.1. Parâmetros Clínicos	27
4.2 Avaliação Hematológica.....	27
4.3 Avaliação do Líquido Peritoneal.....	30
4.4 Avaliação Zimográfica.....	32

4.4.1 Plasma.....	32
4.4.2 Líquido Peritoneal.....	34
5. DISCUSSÃO	36
6. CONCLUSÃO	48
7. REFERÊNCIAS	49
APÊNDICES	65
1. Técnica Descritiva para a Preparação dos Géis	66
2. Gráficos referentes à atividade gelatinolítica de metaloproteinases 2 e 9 no plasma e líquido peritoneal	68



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Câmpus de Jaboticabal



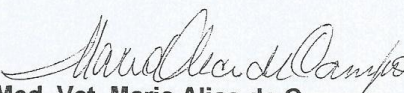
CEBEA – COMISSÃO DE ÉTICA E BEM ESTAR ANIMAL

CERTIFICADO

Certificamos que o Protocolo nº 007568-09 do trabalho de pesquisa intitulado **"Respostas inflamatórias intestinais, cutâneas e podais em equinos submetidos à distensão do cólon descendente"**, sob a responsabilidade do Prof. Dr. José Corrêa de Lacerda Neto está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal, adotado pelo Colégio Brasileiro de Experimentação (COBEA) e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA E BEM ESTAR ANIMAL (CEBEA), em reunião ordinária de 22 de abril de 2009.

Jaboticabal, 27 de abril de 2009.


Prof. Dr. Jeffrey Frederico Lui
Presidente - CEBEA


Med. Vet. Maria Alice de Campos
Secretária - CEBEA

AValiação CLÍNICO-LABORATORIAL E DA EXPRESSÃO DE METALOPROTEINASES 2 E 9 DE EQUINOS COM OBSTRUÇÃO EXPERIMENTAL DO CóLON MENOR

RESUMO – A síndrome do abdômen agudo é uma das afecções que mais se destaca no atendimento clínico cirúrgico para a espécie equina. A obstrução do cólon menor é causada principalmente pela compactação de massas ou por enterólitos, acarreta em distensão intraluminal e, conseqüentemente obstrução dos vasos sanguíneos que irrigam a parede do órgão, desencadeando processo isquêmico. Por conseguinte, ocorrem no organismo alterações metabólicas e enzimáticas, como ativação leucocitária e liberação de enzimas proteolíticas, em direção ao local da injúria. Foram avaliadas as alterações clínicas, hematológicas, celularidade do líquido peritoneal, além da expressão de metaloproteinase 2 e 9 (MMP-2 e MMP-9), em oito equinos, hípidos, adultos, submetidos experimentalmente à obstrução simples de cólon menor, durante 4 horas, por meio de inserção de balão de látex, sob pressão de 80mmHg. Os parâmetros clínicos, hematológicos e o fluido peritoneal foram avaliados antes da obstrução intestinal (M0), imediatamente após a obstrução intestinal (M4) e em intervalos de 12 horas até completarem 72 horas após desobstrução do cólon menor (M72). As atividades gelatinolíticas de MMP-2 e MMP-9, no plasma e líquido peritoneal foram obtidas em M0, M4 e M72, posteriormente submetidas à análise zimográfica. Através do exame físico constatou-se aumento da frequência cardíaca e temperatura retal em M12 e da frequência respiratória em M24. A porção eritrocitária do hemograma não apresentou diferenças significativas, mas evidenciou diminuição discreta de hemácias, hemoglobina, hematócrito e plaquetas em M4. Já o leucograma indicou aumento de leucócitos em M12 e M24 e diminuição na resposta leucocitária a partir de M36 ($p \leq 0,05$). Em relação à celularidade do líquido peritoneal verificou-se aumento estatístico dos valores de hemácias, hemoglobina e hematócrito em M4, dos leucócitos, polimorfonucleares e mononucleares em M12. A análise da expressão das MMPs evidenciou apenas expressão das MMPs em sua forma inativa (PróMMP-2 e PróMMP-9). No plasma, só a expressão da PróMMP-2 diferiu estatisticamente entre os momentos avaliados, exceto quando comparado M0 e M72. Já no líquido peritoneal, a PróMMP-2 apresentou diferença estatística em M72 quando comparado aos demais momentos e a PróMMP-9 apresentou diferença estatística somente em M4. Com base nos resultados obtidos neste trabalho é possível concluir que o modelo experimental para obstrução simples do cólon menor promoveu alterações funcionais relevantes, essencialmente, ativação da resposta inflamatória tanto no sangue como no líquido peritoneal, principalmente pelo aumento do número de polimorfonucleares que são responsáveis pela liberação de MMPs.

Palavras-chave: cólica, isquemia, lesão reperfusão, zimografia, enzima proteolítica

EVALUATION CLINICAL LABORATORY AND EXPRESSION OF METALLOPROTEINASE 2 AND 9 OF EQUINE WITH OBSTRUCTION EXPERIMENTAL OF SMALL COLON

ABSTRACT – The syndrome of acute abdomen is one of the diseases that most stands out in the surgical clinical care to the equine species. The obstruction of the lower colon is mainly caused by mass or compression for enterólitos, carries on intraluminal distension and, consequently clogging of blood vessels supplying the organ, triggering ischemic process. Therefore, occur in the body and metabolic changes of enzymes, such as leukocyte activation and proteolytic enzymes release, toward the site of the injury. Were evaluated clinical, haematological changes, peritoneal fluid cellularity, beyond the expression of metalloproteinase 2 and 9 (MMP-2 and MMP-9), in eight horses, healthy adults, subjected experimentally to simple obstruction of colon minor, during 4 hours, through the insertion of latex balloon, under pressure of 80mmHg. Clinical, hematological parameters and the peritoneal fluid were evaluated before the intestinal obstruction (M0), immediately after the bowel obstruction (M4) and at intervals of 12 hours until they reach 72 hours after clearing the lower colon (M72). Gelatinolíticas activities of MMP-2 and MMP-9, plasma and peritoneal fluid were obtained in M0, M4 and M72, subsequently submitted to zimográfica analysis. Through the physical exam found an increase in heart rate and rectal temperature in M12 and the respiratory rate in M24. The portion of the erythrocyte hemogram showed no significant differences, but showed discrete red blood cells, hemoglobin decrease, hematocrit and platelets in M4. Already the WBC indicated increase of leukocytes in M12 and M24 and decreased leukocyte response from M36 ($p \leq 0.05$). Regarding the cellularity of peritoneal fluid was found statistical increase of the values of red blood cells, hemoglobin and hematocrit in M4, leukocytes, mononuclear and polymorphonuclear in M12. The analysis of the expression of MMPs showed just expression of MMPs in its inactive form (PróMMP-2 and PróMMP-9). In the plasma, just the expression of PróMMP-2 differed statistically among the evaluated moments, except when compared M0 and M72. In the peritoneal fluid, the PróMMP-2 showed statistical difference in M72 when compared to other times and the PróMMP-9 presented statistical difference only in M4. Based on the results obtained in this work it is possible to conclude that the experimental model for simple obstruction of the colon less promoted relevant functional changes, essentially, activation of the inflammatory response in both the blood as in the peritoneal fluid, primarily by increasing the number of polymorphonuclear which are responsible for the release of MMPs.

Keywords: colic, ischemia, reperfusion injury, zymographic, proteolytic enzyme

LISTA DE ABREVIATURA

%	Porcentagem
°C	Graus Celsius
µg/mL	Microgramas por Mililitros
µL	Microlitros
ATP	Adenosina Trifosfato
Bas	Bastonetes
bpm	Batimentos por Minuto
BSA	Albumina Sérica Bovina
CaCl ₂	Cloreto de Cálcio
cm	Centímetros
COX-2	Ciclooxigenase 2
EDTA	Ácido Etilenodiamino Tetracético
Eos	Eosinófilos
FC	Frequência Cardíaca
FR	Frequência Respiratória
g	Gramas
He	Hemácias
Hb	Hemoglobina
Ht	Hematócrito
IL-1	Interleucina 1
IL-8	Interleucina 8
IV	Intravenoso
K ⁺	Potássio
kDa	Quilodaltons
kg	Quilograma
Le	Leucócitos
Lin	Linfócitos
M	Molaridade
mA	Miliampere
mg	Miligramas
min	Minutos
mL	Mililitros
mM	Milimol
mmHg	Milímetros de Mercúrio
MMPs	Metaloproteinases
Mon	Monócitos
Mono	Mononucleares
mpm	Movimentos por Minuto
M0	Momento Antes da Indução Anestésica
M4	Momento Após Quatro Horas de Obstrução Intestinal

M12	Momento 12 Horas Pós-Cirurgia
M24	Momento 24 Horas Pós-Cirurgia
M36	Momento 36 Horas Pós-Cirurgia
M48	Momento 48 Horas Pós-Cirurgia
M60	Momento 60 Horas Pós-Cirurgia
M72	Momento 72 Horas Pós-Cirurgia
NaN ₃	Azida Sódica
NB	Neutrófilos Bastonetes
nm	Nanômetro
PAF	Fator de Agregação Plaquetária
PAM	Pressão Arterial Média
pH	Potencial Hidrogeniônico
Plaq	Plaquetas
PMN	Polimorfonucleares
PSA	Persulfato de Amônio
qsp	Quantidade Suficiente Para
ROLS	Radicais Livres de Oxigênio
SDS	Dodecil Sulfato de Sódio
TEMED	Tetrametiletilenodiamino
TIMPs	Inibidores Teciduais Endógenos de Metaloproteinases
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
TPC	Tempo de Preenchimento Capilar
T _R	Temperatura Retal
V	Volts

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Esquema representativo do acúmulo de cálcio intracelular na lesão celular	7
Figura 2.	Esquema representativo da produção de espécies reativas de oxigênio	8
Figura 3.	Esquema representativo dos eventos que ocorrem na célula durante lesão de isquemia e reperfusão	9
Figura 4.	Esquema representativo das etapas da migração de neutrófilos ao longo dos vasos sanguíneos	11
Figura 5.	Esquema representativo da estrutura dos domínios das metaloproteinases de matriz	13
Figura 6.	Esquema representativo da estrutura de MMP-2 e MMP-9	14
Figura 7.	Principais grupos das metaloproteinases de matriz com suas respectivas nomenclaturas	15
Figura 8.	Imagem fotográfica durante o procedimento de celiotomia, para obstrução do cólon menor em equino.	21
Figura 9.	Abdominocentese em equino submetido à obstrução intraluminal do cólon menor.	24
Figura 10.	Evolução das variáveis clínicas de frequência cardíaca, frequência respiratória e temperatura retal de equinos submetidos à obstrução experimental simples do cólon menor.	28
Figura 11.	Evolução na contagem total de leucócitos e neutrófilos séricos de equinos submetidos experimentalmente à obstrução simples do cólon menor.	30
Figura 12.	Evolução na contagem total de leucócitos, polimorfonucleares e mononucleares do líquido peritoneal de equinos submetidos experimentalmente à obstrução simples do cólon menor.	31
Figura 13.	Imagem do zimograma demonstrando bandas de metaloproteinase (MMPs) inativas, no plasma de equinos submetidos à obstrução intestinal do cólon menor.	32
Figura 14.	Atividade gelatinolítica de PróMMP-2 e PróMMP-9 no plasma de equinos submetidos experimentalmente à obstrução simples do cólon menor.	33
Figura 15.	Imagem do zimograma evidenciando bandas de	34

metaloproteinases (MMPs) inativas, no líquido peritoneal de equinos submetidos à obstrução intestinal do cólon menor.

Figura 16. Atividade gelatinolítica de PróMMP-2 e PróMMP-9 no líquido 35
peritoneal de equinos submetidos experimentalmente à
obstrução simples do cólon menor.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Médias ($\pm$ EPM) das variáveis clínicas de frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR) e temperatura retal (T_R) de equinos submetidos à obstrução experimental simples do cólon menor.	27
Tabela 2.	Médias ($\pm$ EPM) das variáveis hematológicas sanguíneas de equinos submetidos experimentalmente à obstrução simples do cólon menor.	29
Tabela 3.	Médias ($\pm$ EPM) das variáveis leucocitárias sanguíneas de equinos submetidos experimentalmente à obstrução simples do cólon menor.	30
Tabela 4.	Médias ($\pm$ EPM) das variáveis hematológicas avaliadas no líquido peritoneal de equinos submetidos experimentalmente à obstrução simples do cólon menor.	31
Tabela 5.	Médias ($\pm$ EPM) e medianas das PróMMP-2 e PróMMP-9 plasmáticas, de equinos submetidos à obstrução intestinal do cólon menor.	33
Tabela 6.	Médias ($\pm$ EPM) e medianas das PróMMP-2 e PróMMP-9 do líquido peritoneal, de equinos submetidos à obstrução intestinal do cólon menor.	35

1. INTRODUÇÃO

A síndrome de abdômen agudo é de suma importância para a espécie equina, tendo ampla ocorrência mundial no cenário equestre, pois constitui a principal causa de óbito em animais adultos, além de acarretar prejuízos econômicos devido aos elevados custos com o tratamento. Dentre os diversos tipos de cólicas se destacam as obstruções do cólon menor, as quais são causadas principalmente pela compactação de massas ou por enterólitos, acarretando em distensão intraluminal e, consequentemente obstrução dos vasos sanguíneos que irrigam a parede do órgão.

A isquemia se caracteriza pela redução ou interrupção do fluxo sanguíneo a determinados órgãos ou tecidos, o que resulta em uma série de alterações metabólicas e enzimáticas. A redução da perfusão sanguínea ativa as células endoteliais dos vasos responsáveis pela irrigação tecidual no intestino. A lesão no epitélio intestinal estimula as células epiteliais adjacentes a produzirem citocinas, que por sua vez aumentam o recrutamento de neutrófilos e a permeabilidade vascular, propiciando a ativação, migração, rolamento, adesão e diapedese de leucócitos em direção ao local da injúria.

Em seguida, ocorre a liberação de enzimas proteolíticas, dentre elas as metaloproteinases que tem como função a degradação e o remodelamento dos mais variados componentes da matriz extracelular. Deve-se ressaltar que observações recentes fornecem evidências que as metaloproteinases participam na patofisiologia de diversas doenças inflamatórias intestinais.

Porém, infelizmente, ao consultar a literatura em busca de informações a respeito da atividade gelatinolítica das metaloproteinases 2 e 9 no sangue e líquido peritoneal de equinos submetidos experimentalmente à obstrução simples do cólon menor nada foi constatado, por conseguinte verificou-se a relevância em desenvolver estudo que fornecesse tais conhecimentos.

O presente trabalho objetivou avaliar as alterações clínicas, hematológicas, peritoneais e, pela primeira vez, analisar a expressão de metaloproteinase 2 e 9, no plasma e líquido peritoneal de equinos com obstrução experimental do cólon menor.

6. CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo permitiram inferir que o trauma cirúrgico causado pela indução experimental de obstrução do cólon menor promoveu alterações clínicas e laboratoriais associadas à resposta inflamatória sistêmica moderada e transitória.

Nas condições deste ensaio a análise zimográfica no plasma e líquido peritoneal permitiu visibilizar a expressão das MMPs, contudo foram detectadas somente as atividades gelatinolíticas referente as formas latentes das MMPs.

Diante do exposto se faz necessário a realização de novos estudos avaliando com maiores detalhes a influência da intensidade e evolução das lesões morfológicas da resposta inflamatória sobre a liberação e ativação das MMP-2 e MMP-9.

7. REFERÊNCIAS

ABUTARBUSH, S.M.; CARMALT, J.L.; SHOEMAKER, R.W. Causes of gastrointestinal colic in horses in western Canada: 604 cases (1992 to 2002). **The Canadian Veterinary Journal**, v. 46, p. 800-805, 2005.

ACKERMANN, M. R. Inflamação e cicatrização. In: ZACHARY, J. F.; MCGAVIN, M. D. **Bases da patologia em veterinária**. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. cap. 3, p. 89-135.

ALLAN, J. A.; DOCHERTY, A. J.; BARKER, P. J.; HUSKISSON, N.S.; REYNOLDS, J.J.; MURPHY, G. Binding of gelatinases A and B to type-I collagen and other matrix components. **Biochemical Journal**, v. 309, p. 299–306, 1995.

ALONSO, J. M. **Avaliação da reatividade peritoneal de equinos submetidos à enterotomia de cólon menor e tratados com heparina pela via subcutânea**. 2013. 173f. Dissertação (Mestrado em Zootecnia) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu, 2013.

ARAÚJO, R. V. D. S.; SILVA, F. O.; MELO-JÚNIOR, M. R.; PORTO, A. L. F. Metaloproteinases: aspectos fisiopatológicos sistêmicos e sua importância na cicatrização. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 10, n. 1, p. 82–88, 2011.

ARESU, L.; BENALI, S.; GIANNUZZI, D.; MANTOVANI, R.; CASTAGNARO, M.; FALOMO, M. E. The role of inflammation and matrix metalloproteinases in equine endometriosis. **Journal of Veterinary Science**, v. 13, n. 2, p. 171–177, 2012.

AROSALO, B. M.; RAEKALLIO, M.; RAJAMÄKI, M.; HOLOPAINEN, E.; KASTEVAARA, T.; SALONEN, H.; SANKARI, S. Detecting early kidney damage in horses with colic by measuring matrix metalloproteinase -9 and -2, other enzymes, urinary glucose and total proteins. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 49, n. 4, 2007.

ASAWAKARN, S.; ASAWAKARN, T. Role of matrix metalloproteinases in animals. **The Thai Journal of Veterinary Medicine**, v. 42, n. 2, p. 137-142, 2012.

BARRETT, A. J.; SAKLATVALA, J. Proteinases in joint disease. In: **Textbook of Rheumatology**. Eds: W.N. Kelley, E.D. Harris, S. Ruddy and C.B. Sledge. W.B. Saunders. Philadelphia. p. 182-196, 1985.

BASS, J. A.; FRIESEN, C. A.; DEACY, A. D.; NEILAN, N. A.; BRACKEN, J. M.; SHAKHNOVICH, V.; SINGH, V. Investigation of potential early histologic markers of pediatric inflammatory bowel disease. **Bio Med Central Gastroenterology**. v. 15, n. 129, p.1-7, 2015.

BAUGH, M. D.; PERRY, M. J.; HOLLANDER, A. P.; DAVIES, D. R.; CROSS, S. S.; LOBO, A. J.; TAYLOR, C. J.; EVANS, G. S. Matrix metalloproteinase levels are elevated in inflammatory bowel disease. **Gastroenterology**, v. 117, p. 814-822, 1999.

BAUVOIS, B. New facets of matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 as cell surface transducers: Outside-in signaling and relationship to tumor progression. **Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer**, v. 1825, n. 1, p. 29–36, 2012.

BERMEJO, V.; ZEFFERINO, C.; JUNIOR, J. M. F.; SILVÉRIO, M. R. Abdômen agudo equino (síndrome cólica). **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, Ano VI, n. 10, 2008.

BIRKEDAL-HANSEN H. Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. **Journal Periodontology**. v. 64, p. 474-484, 1993.

BLIKSLAGER, A.T.; MOESER, A.J.; GOOKIN, J.L. et al. Restoration of barrier function in injured intestinal mucosa. **Physiological Review**. v. 87, p. 545-564, 2007.

BLUE, M. G.; WITTKOPP, R. W. Clinical and structural features of equine enteroliths. **Journal of American Veterinary Medicine Association**, v. 179, n. 1, p. 79–82, 1981.

BOENING, K. J.; LEENDERTSE, I. P.; Review of 115 cases of colic in the pregnant mare. **Equine Veterinary Journal**, v. 25, n. 6, p. 518-521, 1993.

BROWNIG, A. Diagnosis and management of peritonitis in horses. **In practice**, v.27, p. 70-75, 2005.

CANELLO, V. A. **Expressão das metaloproteinases e morfologia do tecido laminar do casco de equinos submetidos à obstrução intra-luminal do cólon menor.** 2013. 53f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”, Jaboticabal, 2013.

CERQUEIRA, N. F., HUSSNI, C. A., YOSHIDA, W. B. “Pathophysiology of mesenteric ischemia- reperfusion: a review”. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 20, n. 4, p. 336-343, 2005.

CHEONG, Y. C.; SHELTON, J. B.; LAIRD, S. M.; LI, T. C.; LEDGER, W. L.; COOKE, I. D. Peritoneal fluid concentrations of matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, and transforming growth factor-beta in women with pelvic adhesions. **Fertility and Sterility**, v. 79, n. 5, 2003.

CLEGG, P. D; BURKET, R. M; COUGHLANS, A. R; RIGGS, C. M; CARTER, S. D. Characterisation of equine matrix metalloproteinase 2 and 9 and identification of the cellular sources of these enzymes in joints. **Equine Veterinary Journal**, v. 29, n. 5, p. 335-342, 1997.

CLEGG, P. D; JONES, M. D; CARTER, S. D The effect of drugs commonly used in the treatment of equine articular disorders on the activity of equine matrix metalloproteinase-2 and 9. **Journal Veterinary Pharmacology Therapy**, v. 21, p. 406-413, 1998.

CLUTTERBUCK, A. L.; HARRIS, P.; ALLAWAY, D.; MOBASHERI, A. Matrix metalloproteinases in inflammatory pathologies of the horse. **Veterinary Journal**, v. 183, n.1, p. 27–38, 2010.

CORRÊA, R. R.; ZOPPA, A. L. V.; SILVA, L. C. L. C.; FERNANDES, W. R.; BACCARIN, R. Y. A.; CRUZ, R. S. F; FANTONI, D. T. Estudo retrospectivo dos casos de enterolitíase e corpo estranho em intestino grosso de eqüinos, no período de janeiro de 1993 a janeiro de 2003. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 43, n. 2, p. 242-249, 2006.

COSTA, N. S. **Obstrução experimental de jejuno em equinos: efeito da hidro cortisona nos parâmetros clínicos e laboratoriais.** 2008. 142f. Tese (Doutorado em Cirurgia Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”, Jaboticabal, 2008a.

COSTA, N. S.; RIBEIRO, G.; DÓRIA, R. G. S.; CANOLA, P. A.; SILVA, P. C.; JORGE, R. L. N.; FAGLIARI, J. J. Hemograma e hemogasometria de equinos submetidos à obstrução experimental de jejuno. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 60, n. 6, p. 1367–1374, 2008b.

COSTA, R. S.; PAGLIOSA, G. M.; ALVES, G. E. S.; RIO TINTO, J. J. M.; ALESSI, A. C.; FALEIROS, R. R. Alterações ultraestruturais nas vilosidades do jejuno de equinos após distensão. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. v.62, n. 5, p.1036-1042, 2010.

DABAREINER, R. M. Peritonitis in horse. In: SMITH, B. P. **Large Animal Internal Medicine**. (4. Ed.) Missouri: Mosby Elsevier, 2009. cap. 32, p. 761-765.

DI FILIPPO, P. A.; SANTANA, A. E.; COLETA, F. E. D. Avaliação clínica e eritroleucograma de equinos com cólica submetidos à laparotomia, sobreviventes e não sobreviventes. **Ciência Animal Brasileira**, v. 10, n. 4, p. 1246–1255, 2009.

DI FILIPPO, P. A.; BERLINGIERI, M. A.; SEUDO LOPES, M. D. C.; CAMPOS FILHO, E.; SANTANA, A. E.; PEREIRA, G. T. Eritroleucograma de equinos submetidos a obstrução experimental do duodeno, íleo e cólon maior. **Ciência Animal Brasileira**, v.12, n. 1, p. 1281–1289, 2011.

DI FILIPPO, P. A. **Obstrução intestinal experimental em equinos: parâmetros clínicos e laboratoriais**. 2011. 112f. Tese (Mestrado em Cirurgia Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Jaboticabal, 2011.

EVORA, P. R. B.; PEARSON, P. J.; SECCOMBE, J. F.; SCHAFF, H. V; PRETO, R.; MN, S. P. R. Lesão de Isquemia-Reperusão. Aspectos Fisiopatológicos e a Importância da Função Endotelial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 66, n. 4, p. 239–245, 1996.

FAGLIARI, J. J.; SILVA, S. L.; SILVA, P. C.; PEREIRA, G. T. Leucograma e teores plasmáticos de proteínas de fase aguda de eqüinos portadores de abdômen agudo e submetidos à laparotomia. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 60, n. 2, p. 322–328, 2008.

FALEIROS, R.R. **Obstrução experimental do cólon menor equino: Aspectos clínicos, patológicos e terapêuticos**. 2003. 168f. Tese (Doutorado em Cirurgia Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual

Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Jaboticabal, 2003.

FALEIROS, R. R.; MACORIS, D. G.; ALVES, G. E. S.; SAQUETTI, C. H. C.; ALESSI, A. C. Avaliação histomorfométrica e ultra-estrutural da mucosa do cólon menor equino submetido a distensão. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 27, n. 9, p. 383–387, 2007.

FALLER, D. V. Endothelial cell responses to hypoxic stress. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 26, p. 74-84, 1999.

FERREIRA, C.; PALHARES, M. S.; MELO, U. P.; GHELLER, V. A.; BRAGA, C. E. Cólicas por compactação em equinos: etiopatogenia, diagnóstico e tratamento. **Acta Veterinaria Brasilica**, v. 3, n. 3, p. 117-126, 2009.

FIETZ, S.; EINSPANIER, R.; HOPPNER, S.; HERTSCH, B.; BONDZIO, A. Determination of MMP-2 and -9 activities in synovial fluid of horses with osteoarthritic and arthritic joint diseases using gelatin zymography and immunocapture activity assays. **Equine Veterinary Journal**, v. 40, n. 3, p. 266-271, 2008.

FLAHERTY, J. T., WEISFELDT, M.L. Reperfusion injury. **Free Radical Biology Medicine**, v. 5, n. 9, p. 409-419, 1988.

FOSQUEIRA, E. C.; JON, L. Y. T. C.; MORANTE, D. R. H.; PALLATI, G. L.; SANTOS, F. A. Uso de inibidores de metaloproteinasas em la terapia periodontal. **Revista Estomológica Herediana**, v. 19, n. 2, p. 111–117, 2009.

FORBES, J. M.; COUGHLAN, M. T.; COOPER, M. E. Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes. **Journals Diabetes**. n. 57, p. 1446-1454, 2008.

FRANCISCHETTI, I.; MORENO, J. B.; SCHOLZ, M.; YOSHIDA, W. B. Os leucócitos e a resposta inflamatória na lesão de isquemia-reperusão. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, n. 25, v. 4, p. 575-584, 2010.

FREEMAN, K. D.; SOUTHWOOD, L. L.; LANE, J.; LINDBORG, S.; ACETO, H. W. Post operative infection, pyrexia and perioperative antimicrobial drug use in surgical colic patients. **Equine Veterinary Journal**, v. 44, n.4, p. 476–481, 2012.

FRIDMAN, R.; FUERST, T. R.; BIRD, R. E.; HOYHTYA, M.; OELKUCT, M.; KRAUS, S.; KOMAREK, D.; LIOTTA, L. A.; BERMAN, M. L.; STETLER-STEVENSON, W. G. Domain Structure of Human 72-kDa Gelatinase / Type IV Collagenase. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 267, n. 22, p. 15398–15405, 1992.

GALLEGUILLOS, M.; CARRILLO, R.; FLORES, G. Metaloproteinasas y Osteoartritis. **Avances em Ciencias Veterinarias**, v. 28, n. 1, p. 19–24, 2013.

GARG, P.; ROJAS, M.; RAVI, A.; BOCKBRADER, K.; EPSTEIN, S.; VIJAY-KUMAR, M.; GEWIRTZ, A. T.; MERLIN, D.; SITARAMAN, S. V. Selective ablation of matrix metalloproteinase-2 exacerbates experimental colitis: contrasting role of gelatinases in the pathogenesis of colitis. **The Journal of Immunology**. v.177, p. 4103-4112, 2006.

GRANGER, D. N.; KORTHUIS, R. J. Physiologic mechanisms of post ischemic tissue injury. **Annual Review of Physiology**, v. 57, p. 311-332, 1995.

GRAVENA, K. **Respostas inflamatórias sistêmica, do casco e do cólon menor submetido à distensão em equinos. 2014.** 95f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Jaboticabal, 2014.

HASSELL, D. M. Enterolithiasis. **Clinical Techniques in Equine Practice**, v.1, n.3, p.143-147, 2002.

HIDALGO, M.; ECKHARDT, S.G. Development of matrix metalloproteinase inhibitors in cancer therapy. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 93, n.3, p.178-93, 2001.

HILLYER, M. H.; TAYLOR, F. G. R.; FRENCH, N. P. A cross-sectional study of colic in horses on Thoroughbred training premises in the British Isles in 1997. **Equine Veterinary Journal**, v. 33, n. 4, p. 380-385, 2001.

HUNG, H. F.; HONG, L. H.; TAN, Y.; SHENG, J. Z. Matrix metalloproteinase 2 is associated with changes in steroid hormones in the sera and peritoneal fluid of patients with endometriosis. **Fertility and Sterility**, v. 81, n. 5, p. 1235-1239, 2004.

JAIN, N. C. Essentials of Veterinary Hematology. In: _____. (1ed.). **Blood Loss or Hemorrhagic Anemias**. Philadelphia. 1993. cap.4, p. 169-173.

JONES S.L.; SNYDER J.R.; SPIER S.J. Exame dos distúrbios do intestino grosso. In: Reed S.M; Bayly W.M. **Medicina Interna Equina**. 2000. p. 563-567

JONES, T.C.; HUNT, R.D.; KING, N.W. Inflamação e reparo. In: **Patologia Veterinária**. 6.ed. Cap. 5, p. 119-165, 1997.

JUNIOR, R. Q. B.; ELOY, A. M. X.; PEREIRA, E. P.; FURTADO, J. R.; SOUZA, K. C.; LIMA, A. R.; PINHEIRO, R. R.; ANDRIOLI, A. TEIXEIRA, M. F. S. Avaliação das metaloproteinases de matriz no sangue de reprodutores caprinos naturalmente infectados com Artrite Encefalite Caprina na Região Semiárida do Brasil. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 43, p. 1258, 2015.

KESSENBROCK, K.; PLAKS, V.; WERB, Z.; Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment, **Cell Press**, v.141, p.52–67, 2010.

KIDD, J. A.; BARR, A. R. S.; TARLTON, J. F. Use of matrix metalloproteinases 2 and 9 and white blood cell counts in monitoring the treatment and predicting the survival of horses with septic arthritis. **The Veterinary Record**, v. 161, p. 329-334, 2007.

KOELINK, P. J.; OVERBEEK, S. A.; BRABER, S.; MORGAN, M. E.; HENRICKS, P. A.; RODA, M. A.; VERSPAGET, H. W.; WOLFKAMP, S. C.; VELDE, A. A.; JONES, C. W.; JACKSON, P. L.; BLALOCK, J. E.; SPARIDANS, R. W.; KRUIJTZER, J. A. W.; GARSSSEN, J.; FOLKERTS, G. KRANEVELD, A. D. Collagen degradation and neutrophilic infiltration: a vicious circle in inflammatory bowel disease. **Gut**. v. 63, p. 578-587, 2014.

KOLLER, F. L.; DOZIER, E. A.; NAM, K. T.; SWEE, M.; BIRKLAND, T. P.; PARKS, W. C.; FINGLETON, B. Lack of MMP10 exacerbates experimental colitis and promotes development of inflammation-associated colonic dysplasia. **Laboratory Investigation**. v. 92, n. 12, p. 1749-1759, 2012.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N.; MITCHELL, R. N. Inflamação aguda e crônica. In: _____. 8 ed. **Patologia Bases Patológicas das doenças**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010, p. 43-77.

KUPAI, K.; SZUCS, G.; CSEH, S.; HAJDU, I.; CSONKA, C.; CSONT, T.; FERDINANDY, P. Matrix metalloproteinase activity assays: Importance of zymography. **Journal of Pharmacological and toxicological methods**, v. 61, n. 2, p. 205-209, 2010.

LAKATOS, G.; HRITZ, I.; VARGA, M. Z.; JUHÁSZ, M.; MIHELLER, P.; CIERNY, G.; TULASSAY, Z.; HERSZÉNYI, L. The impact of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in inflammatory bowel diseases. **Digestive Diseases**, v. 30, n. 3, p. 289-295, 2012.

LARANJEIRA, P. V. E. H.; ALMEIDA, F. Q.; PEREIRA, J. S.; LOPES, M. A. F.; CAMPOS, C. H. C.; CAIUBY, L. C. A. B.; SOUZA, P. N. B. Perfil e distribuição da síndrome cólica em equinos em três unidades militares do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. **Ciência Rural**, p.1108–1115, 2009.

LASSEN, E. D.; SWARDSON, C. J. Hematology and hemostasis in the horse: normal functions and common abnormalities. **Veterinary Clinics of North America, Equine practice**. v. 11, n. 3, p. 351-389, 1995.

LEBER, T. M.; BALKWILL, F. R. Zymography: a single-step staining method for quantitation of proteolytic activity on substrate gels. **Analytical Biochemistry**, v. 249, n. 1, p.24-28, 1997.

LOPES, M. A. F.; DEARO, A. C. O.; BIONDO, A. W.; GODIN, L. F. P.; IAMAGUTI, P.; THOMASSIAN, A.; KOHAYAGAWA, A. Exame do fluido peritoneal e hemograma de equinos submetidos à laparotomia e infusão intraperitoneal de carboximetilcelulose. **Ciência Rural**. v. 29, n. 1, p. 79-85, 1999.

LÓPEZ, P. C. R.; OLIVELLA, W. R. M. Lesiones remotas ocasionadas por el síndrome isquemia-reperfusión en equinos, fisiopatología y alternativas terapéuticas. **Revista de Medicina Veterinária**, n. 17, p. 53–68, 2009.

LOURO, M. F. C.; DIAS, R. V. C.; SOTO-BLANCO, B. Avaliação do fluido peritoneal de asininos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária**, v. 58, n. 5, p. 955–958, 2006.

MACHADO, G. F.; MELO, G. D.; MORAES, O. C.; SOUZA, M. S.; MARCONDES, M.; PERRI, S. H. V.; VASCONCELOS, R. O. Differential alterations in the activity of matrix metalloproteinases within the nervous tissue of dogs in distinct manifestations of visceral leishmaniasis **Journal Veterinary Immunology and Immunopathology**. v. 136, p. 340-345, 2010.

MACKAY, R.J. Endotoxemia. In: ROBINSON, N.E. **Current therapy in equine medicine**, 3ed. Philadelphia: Saunders, 1992. p. 225-232.

MAIR, T.; DIVERS, T.; DUCHARME, N. Etiology, risk factors, and pathophysiology of colic – III. In: **Manual of Equine Gastroenterology**, cap. 8, p. 101-106, 2002.

MATOS, J. J. R. T.; ALVES, G. E. S.; FALEIROS, R. R.; MARQUES-JÚNIOR, A. P. Lesões de isquemia e reperfusão no intestino de equinos: fisiopatologia e terapêutica. **Ciência Rural**, v. 30, n. 6, p. 1083-1093, 2000.

McDUFFEE, L. A.; SCHIFFMAN, P.; PARROT, J. J. Enterolithiasis in two zebras. **Journal of American Veterinary Medicine Association**, v. 204, n. 3, p. 430– 432, 1994.

McKEEVER, K. H.; HINCHCLIFF, K. W. Neuroendocrine control of blood volume, blood pressure and cardiovascular function in horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 18, p. 77–81, 1995.

McMICHAEL, M.; MOORE, R. M.; Ischemia-reperfusion injury pathophysiology, part I. **Journal of Veterinary Emergency and critical care**, n. 14, v. 4, p. 231-241, 2004.

McILWRAITH, C. W.; ROBERTSON, J. T.; TURNER, A. S. Surgery of gastrointestinal tract. In: _____. (2ed). **Equine surgery advanced techniques**. Philadelphia: Editora Lea&Febiger. 1998. p. 285-287.

MEDINA, C.; SANTANA, A.; QUINTERO, E.; RADOMSKI, M.; GUARNER, F. Metaloproteinasas de matriz en enfermedades del tracto gastrointestinal. **Gastroenterología Y Hepatología**, v. 27, n. 8, p. 491–497, 2004.

MEDINA, C.; RADOMSKI, M. W. Role of matrix metalloproteinases in intestinal inflammation. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 318, n. 3, p. 933–938, 2006.

MENDES, L. C.; PEIRÓ, J. M. Semiologia do sistema digestório equino. In: FEITOSA, F. L. F. **Semiologia veterinária: A arte do diagnóstico**. p.139-175, 2008.

METZE, K. Distúrbios da circulação. In: BRASILEIRO FILHO, G. (Ed). **Bogliolo – Patologia geral**. 2 edição. 1998. p. 80-110.

MICHELIS, C.; ARNOULD, T.; REMACLE, J. Endothelial cell responses to hypoxia: initiation of a cascade of cellular interactions – review. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids**, v. 1497, p. 1-10, 2000.

MIRZA, M.H.; SEAHORN, T.L.; OLIVER, J.L.; HOSGOOD, G.; MOORE, R.M. Detection and comparison of nitric oxide in clinically healthy horses and those with naturally acquired strangulating large colon volvulus. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 69, n. 2, p. 106-115, 2005.

MONTELLO, T. G.; CASTRO-JR, J. F. C.; SANTOS, V. P.; CHROSTO, E. C. S.; SILVA-FILHO, A. P. F. Alterações hematológicas observadas em equinos submetidos a laparotomia em estação e enterotomia do cólon menor. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 32, n. 3, p. 201–205, 2004.

MOORE, R. M.; MUIR, W. W.; GRANGER, D. N. Mechanisms of gastrointestinal ischemia- reperfusion injury and potential therapeutic interventions: a review and its implications in the horse. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 9, p. 115-132, 1995.

MORRIS, D. D. Alterations in the Leukogram. In: SMITH, B. P. **Large Animal Internal Medicine**. 4. Ed. St Louis: Mosby, 2009, cap. 25, p. 405-410.

MOSSERI, S.; HETZEL, U.; HAHN, S.; MICHALOUPPOULOU, E.; SALLABANK, H. C.; KNOTTENBELT, D. C.; KIPAR, A. Equine sarcoid: In situ demonstration of matrix metalloproteinase expression. **The Veterinary Journal**, v. 202, n. 2, p. 279–285, 2014.

MURRAY, R. C.; GREEN, E. M.; CONSTANTINESCU, G. M. Equine enterolithiasis. **Compendium on Continuing Education: Equine Practices**. v. 14, n. 8, p. 1104–1112, 1992.

MURRAY, M. J. Peritonitis. In: REED, S.; BAYLY, W. **Equine Internal Medicine**, WB Saunders: Philadelphia. 1998. p. 700-705.

NAGASE, H.; WOESSNER, F. Matrix Metalloproteinases. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 274, n. 31, p. 21491–21494, 1999.

NAGASE, H.; VISSE, R.; MURPHY, G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. **Journal Cardiovascular Research**, v. 69, n. 3, p. 562-73, 2006.

NAITO, Y.; YOSHIKAWA, T. Role of matrix metalloproteinases in inflammatory bowel disease. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 26, n. 4-5, p. 379-390, 2005.

NAVARRO, V. P.; NELSON-FILHO, P., ASSED, L.; SILVA, B. A participação das metaloproteínas da matriz nos processos fisiopatológicos da cavidade bucal. **Revista de Odontologia da Unesp**. v. 35, n. 4, p. 233–238, 2006.

NISSINEN, L.; KÄHÄRI, V. M.; Matrix metalloproteinases in inflammation. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects**, v. 1840, n. 8, p. 2571-2580, 2014.

NOGUEIRA, A. F. S. **Análise multivariada do leucograma e da resposta de fase aguda em equinos acometidos por síndrome cólica de origem natural ou experimental**. 2014. 61f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária). Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Jaboticabal, 2014.

OLIVEIRA, STAL. G.; CUNHA, A. L.; DUARTE, A. C.; CASTAÑON, M. C. M. N.; CHEBLI, J. M. F.; AGUIAR, J. A. K. Positive correlation between disease activity and matrix metalloproteinases activity in a rat modelo f colits. **Arquivo Gastroenterologia**, v. 51, n. 2, p. 107-112, 2014.

OLLIVIER, F. J.; BROOKS, D. E.; VAN SETTEN, G. B.; SCHULTZ, G. S.; GELATT, K. N.; STEVENS, G. R.; CUTLER, T. J. Profiles of matrix metalloproteinase activity in equine tear fluid during corneal healing in 10 horses with ulcerative keratitis. **Veterinary Ophthalmology**, v. 7, n. 6, p. 397–405, 2004.

O’SULLIVAN, S.; GILMER, J. F.; MEDINA, C. Matrix metalloproteinases in inflammatory bowel disease: An Update. **Hindawi Publishing Corporation**. v. 2015, p. 1-19, 2014.

PAGE-McCAW, A.; EWALD, A. J.; WERB, Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodeling. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v.8, n.3, p.221-233, 2007.

PAGLIOSA, G. M. **Lesões decorrentes de obstruções experimentais no jejuno de equinos tratados com glutamina ou associação de succinato sódico de hidrocortisona, dimetilsulfóxido, pentoxifilina e ácido ascórbico**. 2009. 67f. Tese (Doutorado em Ciência Animal) - Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Veterinária, Belo Horizonte, 2009.

PARKS, W.C.; WILSON, C. L; LÓPEZ-BOADO, Y. S. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity. **Nature Reviews Immunology**, v. 4, p. 617-629, 2004.

PARRY, B.W.; BROWNLOW, M.A. Peritoneal fluid. In: ROBINSON, N.E. Cytology and hematology of the horse. **American Veterinary**. p. 121-151, 1992.

PEREIRA, F.E.L. Etiopatogênese geral das lesões. In: BRASILEIRO FILHO, G. (Ed). **BOGLIOLO– Patologia geral**. 2 edição. 1998. p. 19-37.

PINHEIRO, B.V.; HOLANDA, M. A.; ARAÚJO, F.G.; ROMALDINI, H. Lesão pulmonar de reperfusão. **Journal Pneumology**, v. 25, p. 124-136, 1999.

PIRILÄ, E., MAISI, P., SALO, T., KOIVUNEN, E., SORSA, T. In vivo localization of gelatinases (MMP-2 and -9) by in situ zymography with a selective gelatinase inhibitor. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 287, n. 3, p. 766–774, 2001.

PIRILÄ, E.; RAMAMURTHY, N. S.; SORSA, T.; SALO, T.; HIETANEN, J.; MAISI, P. Gelatinase A (mmp-2), Collagenase-2 (MMP-8), and laminin-5 γ 2-chain expression in murine inflammatory bowel disease (Ulcerative Colitis). **Digestive Diseases and Sciences**, v.48, n.1, p. 93-98, 2003.

PORTO, C. D.; NUNES, L. C.; MASSENO, A. P. B.; SEQUEIRA, J. L.; OLIVEIRA, D. E.; ALVARENGA, M. A. Expressão de MMP-2 e MMP-9 no endométrio de éguas saudáveis e portadoras de endometriose crônica. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 63, n. 1, p. 12-19, 2011.

PORTH, C. M; SOMMER, C. Inflamação, reparo tecidual e cura de feridas. In: PORTH, C. M.; MAFTIN, G. **Fisiopatologia**. 8 ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2010. v. 1, cap. 18, p. 389 – 411.

RA, H. J.; PARKS, W. C. Control of matrix metalloproteinase catalytic activity. **Journal Matrix Biology**, v. 26, n. 8, p. 587–596, 2007.

RAULO, S. M.; SORSA, T.; TERVAHARTIALA, T.; PIRILÄ, E.; MAISI, P. MMP-9 as a marker of inflammation in tracheal epithelial lining fluid (TELF) and in bronchoalveolar fluid (BALF) of COPD horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 33, n. 2, p. 128–136, 2001.

RHOADS, W.S. Small colon impactions in adult horses. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**. Princeton, v. 21, n. 6, p.770-775, 1999.

RILEY, S. C.; THOMASSEN, R.; BAE, S. E.; LEASK, R.; PEDERSEN, H. G.; WATSON, E. D. Matrix metalloproteinase-2 and -9 secretion by the equine ovary during follicular growth and prior to ovulation. **Animal Reproduction Science**, v. 81, n. 3-4, p. 329–339, 2004.

ROSS, M. W.; HANSON, R. R. Large intestine. In: AUER, J. A. **Equine surgery**. 1992. p. 392–393.

ROWE, E. L.; WHITE, N. A. Reperfusion injury in the equine intestine. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, Philadelphia. v. 1, p. 148-162, 2002.

SANTSCHI, E.M.; SLONE, D. E.; GRONWALL, N.; JUZWIAK, J. S.; MOLL, H. D. Types of colic and frequency of postcolic abortion in pregnant mares: 105 cases (1984-1988). **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 199, n. 3, p.374-377, 1991.

SHAPIRO, S. D.; SENIOR, R. M. Matrix Metalloproteinases. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, v. 20, p. 1100-1102, 1999.

SILOȘI, I., BOLDEANU, M. V.; MOGOANTĂ, S. Ș.; GHILUȘI, M.; COJOCARU, M.; BICIUȘCĂ, V.; COJOCARU, I. M.; AVRĂMESCU, C. S.; GHEONEA, D. I.; SILOȘI, C. A.; TURCULEANU, A. matrix metalloproteinases (MMP-3 and MMP-9) implication in the pathogenesis of inflammatory bowel disease (IBD). **Romanian Journal of Morphology & Embryology**, v. 55, n. 4, p. 1317-1324, 2014.

SILVEIRA, M.; YOSHIDA, W. B. Isquemia e reperfusão em músculo esquelético: mecanismos de lesão e perspectivas de tratamento. **Jornal Vascular Brasileiro**, n. 3, v. 4, p. 367-378, 2004.

SIMONE, E. A.; PERRONE, G.; CAGGIANO, N.; LASTRA, Y.; RUBATINO, F.; DÍAZ, J.; FERRETO, A.; OCA, C. M.; ROLDÁN, E.; BARBARÁ, M. A. C. Levels of Cytokines and Matrix Metalloproteinases 2 and 9 in the Synovial Fluid of Osteoarthritic Horses Treated With Pamidronate. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 35, n. 7, p. 577–583, 2015.

SNOEK VAN BEURDEN, P. A. M.; VON DEN HOFF, J. W. Zymographic techniques for the analysis of matrix metalloproteinases and their inhibitors. **BioTechniques**, v. 38, n. 1, p. 73-83, 2005.

SNYDER J.R.; SPIER S.J. Abnormal conditions of the descending (small) colon. p. 774-775. In: Smith B.P. (Ed.), **Large Animal Internal Medicine**. p. 774-775, 1996.

SOUZA, A.P.; LINE, S.R.P. The biology of matrix metalloproteinases. **Revista Faculdade Odontologia Bauru**, v. 10, n. 1, p. 1-6, 2002.

SPIER, S.J.; SNYDER, J.R. Physical and laboratory evaluations of the horse with colic. In: ROBINSON, N.E. **Current therapy in equine medicine**. 3 edição. p. 193, 1992.

STOCKHAM, S. L.; SCOTT, M. A. Fundamentos de patologia clínica veterinária. **Eritrócitos**. In: _____. (2 ed.). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2011. cap. 3. p. 143.

TVEITA, A.; REKVIG, O. P.; ZYKOVA, S. N. Glomerular matrix metalloproteinases and their regulators in the pathogenesis of lúpus nephritis. **Arthritis Research & Therapy**. v. 10, n. 6, 2008.

TEIXEIRA, L. G. **Processo de reparo no cólon descendente equino submetido ou não a distensão luminal: aspectos clínicos, bioquímicos e anatomopatológicos**. 2011. 103f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Jaboticabal, 2011.

THOEFNER, M.B.; ERSBOLL, B.K.; JANSSON, N.; HESSELHOLT, M. Diagnostic decision rule for support in clinical assessment of the need for surgical intervention in horses with acute abdominal pain. **Canadian Veterinary Journal Research**, v. 67, n. 1, p. 20-29, 2003.

THOMASSIAN, A. **Enfermidades dos Cavalos**. 4. ed. São Paulo. 2005. cap. 12, p. 295.

TRAUB-DARGATZ, J.L.; KOPRAL, C.A.; SEITZINGER, A.H.; GABER, L.P.; FORDE, K.; WHITE, N.A. Estimate of the national incidence of and operation-level risk factors for colic among horses in the United State, spring 1998 to spring 1999. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v. 219, n. 1, p. 67-71, 2001.

TULLENERS, E.P. Complications of abdominocentesis in the horse. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.182, n. 3, p. 232-234, 1983.

URIBE, A. D. P.; VALADÃO, C. A. A.; SANTANA, A. E. Influência do azul de metileno nos sinais clínicos de equinos com obstrução experimental do jejuno associada a exposição ao lipopolissacarídeo (LPS). **Revista Ars Jaboticabal**, v. 24, n. 3, p. 148-152, 2008.

VALENTE, P. P. **Estudo comparativo de aspectos hemáticos e de características físico-químicas e citológicas do fluído peritoneal de equinos submetidos a enterorrafias em planos aposicional e invaginante no cólon descendente**. 2001. 170f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Jaboticabal, 2001.

VANDOOREN, P. E.; VAN DEN STEEN, P. E.; OPDENAKKER, G. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9): The next decade. **Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology**. v. 48, n. 3, p. 222-272, 2013.

VERVUERT, I.; COENEN, M. Nutritional management in horses: selected aspects to gastrointestinal disturbances and geriatric horses. In: Proceedings European Equine Health & Nutrition Congress, 2, Netherlands, Lelystad. p. 20-30, 2003.

VISSE, R.; NAGASE, H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: Structure, function, and biochemistry. **Circulation Research**, v. 92, n. 8, p. 827–839, 2003.

VOIGHT, G. L.; SWIST, S. L. Leukocyte cell types and functions. In: _____. 2. Ed. **Hematology Techniques e concepts for veterinary technicians**. Wiley-Blackwell, 2011, cap 8, p.83-98.

WEISER, G.; Interpretação da resposta leucocitária na doença. In: THRALL, M. A.; WEISER, G.; ALLISON, R. W.; CAMPBELL, T. W. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015, cap. 12, p. 108-119,

WEISS, D. J.; WARDROP, K. J. Neutrophil distribution and function. In: _____. 6ed. **Schalm's Veterinary Hematology**. Iowa: Willey Blackwell, 2010. cap. 41, p. 268-274.

WELLES, E. G. Interpretation of equine leukocyte responses. In: WEISS, D. J.; WARDROP, K. J. **Schalm's veterinary hematology**. 6. ed. Ames: Iowa, 2010. cap. 47, p. 314- 320.

WHITE, N. A. Epidemiology and etiology of colic. In _____. **The Equine Acute Abdomen**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1990. p. 50-64.

WHITE, N.A. Prevalence, Demographics and Risk Factors for Colic. **Proc. American Association of Equine Practitioners Focus Meeting**, 2005.

WOESSNER, J.F. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. **Journal Federation American Societies for Experimental Biology**, v. 5, p. 2145-2154, 1991.

WOESSNER Jr., J.F. The matrix metalloproteinase family. In: Parks, W.C., MECHAM, R.P. (Eds.), Matrix Metalloproteinases. **Academic Press**, Inc., San Diego, p. 1–14, 1998.

YOSHIDA, W. B. Radicais livres na síndrome da isquemia e reperfusão. **Revista Cirurgia Vascular e Angiologia**, n. 12, p. 82-95, 1996.