

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 01/12/2023.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

“AVALIAÇÃO DAS VARIANTES NOS GENES *ENTPD1* (A290G, A291T E G338A) E *ENTPD2* (G464A) EM EQUINOS ATLETAS COM HEMORRAGIA PULMONAR INDUZIDA POR EXERCÍCIO”

RAÍSSA OLIVEIRA LEITE

BOTUCATU, SP
DEZEMBRO DE 2022

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

“AVALIAÇÃO DAS VARIANTES NOS GENES *ENTPD1* (A290G, A291T E G338A) E *ENTPD2* (G464A) EM EQUINOS ATLETAS COM HEMORRAGIA PULMONAR INDUZIDA POR EXERCÍCIO”

RAÍSSA OLIVEIRA LEITE

Tese apresentada ao Programa de
Pós-graduação em Medicina
Veterinária para obtenção do título
de Doutor.

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

BOTUCATU, SP
DEZEMBRO DE 2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Leite, Raíssa Oliveira.

Avaliação das variantes nos genes *ENTPD1* (A290G, A291T e G338A) e *ENTPD2* (G464A) em equinos atletas com hemorragia pulmonar induzida por exercício / Raíssa Oliveira Leite. - Botucatu, 2022

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

Orientador: José Paes de Oliveira Filho
Capes: 50501062

1. Equino - Doenças. 2. Epistaxe. 3. Manifestações pulmonares de doenças. 4. Hemorragia.

Palavras-chave: Doença genética; Epistaxe; Equinos; HPiE; Hemorragia.

Nome do autor: Raíssa Oliveira Leite

Título: AVALIAÇÃO DAS VARIANTES NOS GENES *ENTPD1* (A290G, A291T E G338A) E *ENTPD2* (G464A) EM EQUINOS ATLETAS COM HEMORRAGIA PULMONAR INDUZIDA POR EXERCÍCIO.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. José Paes de Oliveira-Filho

Orientador

Departamento de Clínica Veterinária-FMVZ - UNESP – Botucatu/SP

Prof. Dr. Alexandre Secorun Borges

Departamento de Clínica Veterinária - FMVZ - UNESP – Botucatu/SP

Prof. Dr. Danilo Giorgi Abranches de Andrade

Departamento de Clínica Veterinária - FMVZ - UNESP – Botucatu/SP

Prof. Dr. Diego José Zanzarini Delfiol

Departamento de Clínica Veterinária de Grandes Animais – FAMEV – UFU
Universidade Federal de Uberlândia – Uberlândia/MG

Prof. Dr. César Erineudo Tavares de Araújo

Centro Universitário Dr, Leão Sampaio – UNILEÃO – Juazeiro do Norte/CE

Data da defesa: 01 de dezembro de 2022.

Aos meus pais, Sandro e Janet, por tudo.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por dar sentido à minha existência.

Aos meus pais, Sandro Leite Santos e Janet Natalícia Oliveira Leite, por todo amor, incentivo, dedicação e apoio incondicional, que muitas vezes abriram mão de seus próprios sonhos para que eu e meus irmãos pudéssemos realizar os nossos.

Aos meus irmãos, Felipe Oliveira Leite e Daniel Oliveira Leite, por serem os melhores amigos que eu poderia ter.

Aos meus avós maternos, Dona Eufrásia e Seu Neném de Louro (*in memoriam*) e aos meus avós paternos, Dona Maria e Seu Vicente, pela concepção simples, digna e honrosa sobre o caráter que me inspiraram a ter na vida.

Ao meu orientador, Prof. Dr. José Paes de Oliveira-Filho, pela oportunidade desde o meu mestrado, pela confiança, paciência, disponibilidade, apoio e pela compreensão não só nas dificuldades acadêmicas mas também humanas enfrentadas durante este período. O senhor é um exemplo de profissional e professor para mim.

Ao professor Dr. Alexandre Secorun Borges, pelas importantes contribuições feitas durante a realização do meu mestrado e doutorado e pela agradável convivência.

Ao Dr. Reinaldo de Campos, pela disponibilidade e por toda a ajuda com a obtenção das amostras utilizadas neste experimento.

Ao amigo que a pós-graduação me deu, Lukas Garrido Albertino, por toda ajuda não só na realização deste trabalho, mas também nas dificuldades pessoais do dia a dia, pela prestatividade, pelas inúmeras conversas algumas vezes sérias, outras um tanto quanto tristes, mas em sua grande maioria muito divertidas, obrigada pela companhia e amizade ao longo destes anos.

Aos meus amigos da salinha, Lídia Sperandio, Fabrício Cerri, Roberta Basso

e Cristiana Raach, e aos alunos de IC Amanda Manara e Glauder Lago. Por mais que tenhamos sido privados de boa parte do nosso período de convivência em razão da pandemia do Covid-19, foi um privilégio compartilhar com vocês essa etapa da minha vida.

Aos funcionários e professores da FMVZ, pela assistência e trabalho prestados com excelência, apesar dos desafios inesperados que todos enfrentamos neste período.

Aos cavalos, por tornarem meus dias mais alegres e por darem propósito aos meus estudos.

Ao meu cavalo Hobby Top Chick e meu cachorro Joey. Ainda que não tenham contribuído diretamente na realização das atividades deste projeto, foram essenciais para superar os desafios extra-acadêmicos que a pós-graduação pode trazer, amenizando a saudade da família, sendo companhias que por vezes me disseram silenciosamente que tudo daria certo.

A CAPES, pela concessão da bolsa de estudos.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Diga aos justos que tudo lhes irá bem, pois comerão do fruto de suas ações.

Isaías 3:10.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Número de animais coletados para pesquisa de acordo com a raça e local da coleta.....	25
Tabela 2: Grau de sangramento e suas respectivas características observadas por endoscopia.....	26
Tabela 3 : Sequência dos <i>primers</i> desenhados para genotipagem das mutações nos genes <i>ENTPD1</i> e <i>ENTPD2</i>	28
Tabela 4: Distribuição do número de animais genotipados de acordo com a raça e grupo (controle ou HPIE).....	29
Tabela 5: Distribuição da prevalência do grau de sangramento no grupo HPIE	29
Tabela 6: Comparação das proporções dos genótipos entre os grupos controle e HPIE para a mutação g.290A>G e g.338G>A no gene <i>ENTPD1</i>	30
Tabela 7: Comparação das proporções dos genótipos entre os grupos controle e HPIE para a mutação g.291A>T no gene <i>ENTPD1</i>	31
Tabela 8: Comparação das proporções dos genótipos entre os grupos controle e HPIE para a mutação g.464G>A no gene <i>ENTPD2</i>	32
Tabela 9: Comparação das proporções dos genótipos entre os grupos controle e HPIE para as mutações g.209A>G, g.291A>T e g.338G>A presentes no gene <i>ENTPD1</i> e para a mutação g.464G>A no gene <i>ENTPD2</i>	33

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Comparação das proporções dos genótipos entre os grupos controle e HPIE para as mutações g.290A>G e g.338G>A no gene NTPD-1.....	30
Figura 2: Comparação das proporções dos genótipos entre os grupos controle e HPIE para as mutações g.291A>T no gene ENTPD-1.	31
Figura 3: Comparação das proporções dos genótipos entre os grupos controle e HPIE para as mutações g.464G>A no gene ENTPD-2.	32
Figura 1: Comparação das proporções dos genótipos <i>wild type</i> e da soma dos genótipos homozigoto e heterozigoto entre os grupos controle e HPIE para as mutações g.290A>G e g.338G>A no gene <i>ENTPD1</i>	33
Figura 2: Comparação das proporções dos genótipos <i>wild type</i> e da soma dos genótipos homozigoto e heterozigoto entre os grupos controle e HPIE para a mutação g.291A>T no gene <i>ENTPD1</i>	33
Figura 3: Comparação das proporções dos genótipos <i>wild type</i> e da soma dos genótipos homozigoto e heterozigoto entre os grupos controle e HPIE para a mutação g.464G>A no gene ENTPD2.	34

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1: Autorização pela Comissão de Ética no Uso de Animais da FMVZ-Unesp/Botucatu. Protocolo: 0063/2021.....	72
--	----

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1

1. Introdução.....	11
2. Revisão de Literatura	13
2.1 Domesticação e seleção dos equinos	13
2.2 Hemorragia pulmonar induzida por exercício	15
2.3 Nucleotídeos	20
2.4 Ectonucleotidases	22
3. Objetivo	24
4. Material e métodos	25
5. Resultados.....	29
6. Discussão	35
7. Considerações finais	38
Referências	39

CAPÍTULO 2

Trabalho a ser publicado na revista “ <i>Frontiers in Veterinary Science</i> ”	63
--	----

LEITE, R. O. **Avaliação das variantes nos genes *ENTPD1* (A290G, A291T e G338A) e *ENTPD2* (G464A) em equinos atletas com hemorragia pulmonar induzida por exercício.** Botucatu – SP, 2022. 83p. Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu.

RESUMO

A hemorragia pulmonar induzida por exercício (HPIE) é caracterizada pela presença de sangue dos pulmões na árvore traqueobrônquica após exercício intenso que acomete cavalos atletas. Apesar da alta prevalência de HPIE em equinos, a etiologia primária permanece desconhecida. Estudos sugerem uma possível causa genética, porém o papel de mutações em genes relacionados a funções hemostáticas que podem estar envolvidos nesta doença é desconhecido. O objetivo deste estudo foi investigar a associação entre EIPH e mutações nos genes *ENTPD1* (RefSeq: XM_001500628.6) e *ENTPD2* (RefSeq: XM_023629424.1), que codificam as enzimas CD39 e CD39L1, respectivamente. Para tanto, foram genotipados cavalos puro-sangue (n=66) diagnosticados com HPIE por traqueobroncoendoscopia e um grupo controle composto por 56 puro-sangue sem sinais clínicos de HPIE por traqueobroncoendoscopia. Em relação às mutações presentes no gene *ENTPD1*, a porcentagem de genótipos para a mutação g.290A>G no grupo controle foi de 66,1% (37/56) homozigotos e 28,6% (16/56) heterozigotos. Considerando que, 56,6% (43/76) dos cavalos no grupo HPIE eram homozigotos, 39,5% (31/76) heterozigotos. 100% (56/56) dos cavalos no grupo de controle eram do tipo selvagem para a mutação g.291A>T. Da mesma forma, 96,1% (74/76) dos cavalos EIPH eram do tipo selvagem para esta mutação. Enquanto isso, para a mutação g.464G>A no gene *ENTPD2*, os resultados mostraram que 15,6% (7/45) eram heterozigotos, e nenhum animal homozigoto foi encontrado neste grupo. No grupo HPIE, havia 1,5% (1/68) de homozigotos e 23,5% (16/58) de heterozigotos. Não houve diferença estatística entre os grupos. Os resultados deste estudo indicam que não há associação entre essas mutações e HPIE na raça estudada.

Palavras-chave: doença genética, epistaxe, HPIE, hemostasia.

LEITE, R. O. **Evaluation of variants in the *ENTPD1* (A290G, A291T and G338A) and *ENTPD2* (G464A) genes in athletic horses with exercise-induced pulmonary hemorrhage.** Botucatu – SP, 2022. 83p. Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu.

ABSTRACT

Exercise-induced pulmonary hemorrhage (EIPH) is characterized by the presence of blood from the lungs in the tracheobronchial tree after intense exercise that affects athletic horses. Despite the high prevalence of EIPH in horses, the primary etiology remains unknown. Studies suggest a possible genetic cause, however the role of mutations in genes related to hemostatic functions that may be involved in this disease is unknown. The aim of this study was to investigate the association between EIPH and mutations in the genes *ENTPD1* (RefSeq: XM_001500628.6) and *ENTPD2* (RefSeq: XM_023629424.1), encoding CD39 and CD39L1 enzymes, respectively. For this purpose, Thoroughbred horses (n=66) diagnosed with EIPH by tracheobronchoendoscopy were genotyped and a control group composed by 56 Thoroughbreds without clinical signs of EIPH by tracheobronchoendoscopy were genotyped. Regarding mutations present in the *ENTPD1* gene, the percentage of genotypes for the g.290A>G mutation at control group was 66.1% (37/56) homozygotes and 28.6% (16/56) heterozygotes. Whereas, 56.6% (43/76) of horses in EIPH group were homozygotes, 39.5% (31/76) heterozygotes. 100% (56/56) of horses in control group were wild type for g.291A>T mutation. Similarly, 96.1% (74/76) of EIPH horses were wild type for this mutation. Meanwhile, for the g.464G>A mutation at *ENTPD2* gene, the results showed that 15.6% (7/45) were heterozygous, and no homozygous animals were found in this group. In the HPIE group, there was 1.5% (1/68) of homozygotes and 23.5% (16/58) of heterozygotes. There was no statistical difference between groups for any of the mutations. The results of this study lead to a lack of association between these mutations and EIPH in the studied breed.

Key-words: epistaxis, genetic disease, EIPH, hemostasis.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As mutações descritas nos genes codificantes das enzimas CD39 e CD39L1 estão presentes na população estudada em alta prevalência. Uma possível predisposição racial pode estar presente, no entanto, não foi encontrada associação entre a ocorrência da HPIE e a presença destas alterações nos genes *ENTPD1* e *ENTPD2* em cavalos PSI e QM.

REFERÊNCIAS

BAYLY, W. Exercise-Induced Pulmonary Hemorrhage - An Occupational Hazard of High-Speed Exercise. **American Association of Equine Practitioners**, v. 30, p.31, 2021.

BIRKS, E.K.; SHULER, K.M.; SOMA, L.R.; MARTIN, B.B.; MARCONATO, L.; DEL PIERO, F.; TELEIS, D.C. SCHAR, D.; HESSINGER, A.E.; UBOH, C.E. EIPH: postrace endoscopic evaluation of Standardbreds and Thoroughbreds. **Equine Exercise Physiology**, v.34, p.375-378, 2002.

BLOTT, S.; CUNNINGHAM, H.; MALKOWSKI, L.; BROWN, A.; RAUCH, C. A Mechanogenetic Model of Exercise-Induced Pulmonary Haemorrhage in the Thoroughbred Horse. **Genes**, v. 10, 2010.

BOUDREAUX, M.K.; KOEHLER, J.; HABECKER, P.L.; DEL PIERO, F. Evaluation of the genes encoding CD39/NTPDase-1 and CD39L1/NTDDase-2 in horses with and without abnormal hemorrhage and in horses with pathologic evidence of exercise-induced pulmonary hemorrhage. **Veterinary Clinical Pathology**, v.44, n.4, p. 617-625, 2015.

BOURS M.J; SWENNEN, E.L.; Di VIRGILIO, F.; CRONSTEIN, B.N.; DAGNELIE, P.C. Adenosine 5'- triphosphate and adenosine as endogenous signaling molecules in immunity and inflammation. **Pharmacology Therapy**, v.112, n.2, p.358-4-4, 2006.

BOWER, M. A.; McGIVNEY, B.A.; CAMPANA, M.G.; JINGJING, G.; ANDERSON, L. S.; BARRET, E.; DAVIS, C.R.; MIKKO, S.; STOCK,, F.; VORONKOVA, V.; BRADLEY, G.; FAHEY, A.G.; LINDGREN, G.; McHUGH, D.E.; SULIMOVA, G.; HILL, E.W. The genetic origin and history of speed in the Thoroughbred racehorse. **Nature communications**, v. 3, 2012.

BREWER, K.; FENGER, C.; TOBIN, T. The Benefits of Lasix for Exercise-Induced Pulmonary Hemorrhage: 50 Years of Science and Clinical Experience. **The Horsemen's Journal**, v. 66, no. 4, p. 43-46, 2019.

CARDWELL, J. M., CHRISTLEY, R. M., GERBER, V., MALIKIDES, N., WOOD, J. L. N., NEWTON, J. R., & HODGSON, J. L. What's in a name? Inflammatory airway disease in racehorses in training. **Equine Veterinary Journal**, v.43, n.6, p. 756-758, 2011.

CASEY, A. K.; McDONOUGH, P.; FENTON, G.; POOLE, D.C.; ERICKSON, H.H. Efficacy of nasal strip and furosemide in mitigating EIPH in Thoroughbred horses. **Journal of Applied Physiology**, v. 91, p.1396–1400, 2001.

COSGROVE, E. J.; SADEGHI, R.; SCHLAMP, F.; HOLL, H. M.; MORADI-SHAHRBABA, M.; MIRAEI-ASHTIANI, S. R.; BROOKS, S. A. Genome diversity and the origin of the Arabian horse. **Scientific Reports**, v.10, n.1, p.1-13, 2020.

CRISPE, E. L.; LESTER, G. D. Exercise-induced Pulmonary Hemorrhage Is It Important and Can It Be Prevented? **Veterinary Clinics Equine**, v.35, p.339-350, 2019.

CRISPE, E.J.; LESTER, G.D.; SECOMBE, C.J.; PERERA, D. I. The association between exercise-induced pulmonary haemorrhage and race-day performance in Thoroughbred racehorses. **Equine Veterinary Journal**, v. 49, p. 584-589, 2017.

CUNNINGHAM, E.P.; DOOLEY, J.J.; SPLAN, R.K.; BRADLEY, D.G. Microsatellite diversity, pedigree relatedness and the contributions of founder lineages to thoroughbred horses. **International Society for Animal Genetics Animal Genetics**, v.32, p. 360-364, 2001.

DALGREN, A.R.; TABLIN, F.; FINNO, C.J. Genetics of Equine Bleeding Disorders. **Equine Veterinary Journal**, v.53, p.30-37, 2021.

DE GIORGI, M.; ENJOJI, K.; JIANG, G.; CSIZMADIA, E.; MITSUHASHI, S.; GUMINA, R. J.; ROBSON, S. C; Complete deletion of Cd39 is atheroprotective in apolipoprotein E-deficient mice. **Journal of Lipid Research**, v.58, n.7, p.1292-1305, 2017.

DENHAM, J.; McCLUSKEY, M.; DENHAM, M. M.; SELLAMI, M. Epigenetic control of exercise adaptations in the equine athlete: Current evidence and future directions. **Equine Veterinary Journal**, v. 53, p-431-450.

ECKLE, T.; GRENZ, A.; LAUCHER, S.; ELTZSCHIG, H. K. A2B adenosine receptor signaling attenuates acute lung injury by enhancing alveolar fluid clearance in mice. **The Journal Of Clinical Investigation**, v.118,n.10, p.3301-3315, 2008.

ENJYOJI, K.; SÉVIGNY, J.; LIN, Y. Targeted disruption of cd39/ATP diphosphohydrolase results in disordered hemostasis andthromboregulation. **Nature Medicine**, v.5, p.1010–1017, 1999.

GERBER, V. Genetics of Equine Respiratory Disease. **Veterinary Clinics Equiine**, v.36, p.243-253, 2020.

GOETZ, T.E.; MANOHAR, M.; HASSAN, A.S. Nasal strips do not affect pulmonary gas exchange, anaerobic metabolism, or EIPH in exercising Thoroughbreds. **Journal of Applied Physiology**, v.90, p.2378-85, 2001.

GOLD, J. R.; KNOWLES, D. P.; COFFEY, T.; BAYLY, W.M. Exercise-induced pulmonary hemorrhage in barrel racing horses in the Pacific Northwest region of the United States. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 32, p. 839-845, 2018.

HILLIDGE, C.J.; LANE, T.J.; WITHLOCK, T.W. Exercise-induced pulmonary hemorrhage in the racing appaloosa horse. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 5, n.6, p. 351-353, 1985.

HINCHCLIFF, K. & GEOR, R. The Horse as an Athlete: A Physiological Overview. Equine Exercise Physiology: the Science of Exercise in the Athletic Horse. 1^a ed. Saunders/Elsevier, 2008.

HINCHCLIFF, K. W. EIPH AND PERFORMANCE. *In: Proceedings of a Workshop.* p. 8. 2008.

HINCHCLIFF, K.W.; COUETIL, L.L.; MORLEY, P.S. et al. Exercise induced pulmonary hemorrhage in horse: American college of veterinary internal medicine consensus statement. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.29, p.743-758, 2015.

HINCHCLIFF, K.W.; MORLEY, P.S.; GUTHRIE, A.J. Efficacy of furosemide for prevention of exercise-induced pulmonary hemorrhage in Thoroughbred racehorses. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.235, p.76-82, 2009.

HINCHCLIFF, KENNETH W.; JACKSON, MELISSA A.; MORLEY, PAUL S.; BROWN, JAMES A.; DREDGE, ANTHONY F.; O'CALLAGHAN, PAUL A.; MCCAFFREY, JOHN P.; SLOCOMBE, RONALD F.; CLARKE, ANDREW F. Association between exercise-induced pulmonary hemorrhage and performance in Thoroughbred racehorses. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 22, v.5, p.768–774, 2005.

JOHNSTONE, L.B.; VIEL, L.; CRANE. S.; WHITING, S. Hemostatic Studies in Racing Standardbred Horses with Exercise-induced Pulmonary Hemorrhage. Hemostatic Parameters at Rest and After Moderate Exercise. **Canadian Journal of Veterinary Research.**, v.55, p. 101-106, 1991.

KINNISON, T.; CARDWELL, J. M. Conflict Between Direct Experience and Research-Based Evidence is a Key Challenge to Evidence-Based Respiratory Medicine on British Racing Yards. **Frontiers In Veterinary Science**, v.266, 2020.

KNYCH, H.K.; WILSON, W.D.; VALE, A.; KASS, P.H.; ARTHUR, R.M.; JONES, J.H. Effectiveness of furosemide in attenuating exercise-induced pulmonary haemorrhage in horses when administered at 4- and 24-h prior to high-speed training. **Equine Veterinary Journal**, v.50, p. 350–355, 2018.

LANIER, C.J.; TAINTOR, J.S.; CHRISTOPHERSON, P.W.; SPANGLER, E.A. Effect of lactic acid addition to equine whole blood on platelet aggregation

measured by impedance aggregometry. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 51, p.65-69, 2022.

LAPOINT, J.M.; VRINS, A.; MCCARVILL, E. A survey of exercise-induced pulmonary haemorrhage in Quebec standardbred racehorses. **Equine Veterinary Journal**, v. 26, n. 6, p. 482, 1994.

LIBRADO, P. ORLANDO, L. Genomics and the Evolutionary History of Equids. **Annual Review of Animal Biosciences**. p.12-21B., 2021.

MARCUS, A.J.; BROEKMAN, M.J.; DROSOPOULOS, J.H. Heterologous cell-cell interactions: thromboregulation, cerebroprotection and cardioprotection by CD39 (NTPDase-1). **The Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 12, p. 509, 2003.

McDONOUGH, T.S.; PADILLA, D.J.; GENTILE, J.M.; EDWARDS, K.L.; ERICKSON, H.H.; POOLE, D.C. Exercise-induced pulmonary haemorrhage during submaximal exercise. **Equine Exercise Physiology**, V.36, p.502-507, 2006.

MCGILVRAY, T. A.; CARDWELL, J. M. Training related risk factors for exercise induced pulmonary haemorrhage in British National Hunt racehorses. **Equine Veterinary Journal**, v.54, p.283-289, 2022.

MORLEY, P. S.; BROMBEREK, J.L.; SAULEZ, K.W.; HINCHCLIFF, K.W.; GUTHRIE, A.J. Exercise-induced pulmonary haemorrhage impairs racing performance in Thoroughbred racehorses. **Equine Veterinary Journal**, v. 47 p. 358–365, 2015.

NEWTON, J.R.; ROGERS, K.; MARLIN, D.J.; WOOD, J.L.N.; WILLIAMS, R.B. Risk factors for epistaxis on British racecourses: evidence for locomotory impact-induced trauma contributing to the aetiology of exercise-induced pulmonary haemorrhage. **Equine Veterinary Journal**, v.37, n.5, p.402-411, 2005.

NORRIS, J. W., PRATT, S. M., AUH, J.; WILSON, S. J., CLUTTER, D., MAGDESIAN, K. G., FERRARO, G. L., TABLIN, F.. Thoroughbred Horses and

Development of a Screening Assay. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 20, p. 1450–1456, 2006.

NORRIS, J. W.; PRATT, S. M.; AUH, J.; WILSON, S. J.; CLUTTER, D.; MAGDESIAN, K. G.; FERRARO, G. L.; TABLIN, F. Thoroughbred Horses and Development of a Screening Assay. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.20, p. 1450–1456, 2006.

PASCOE, J. R.; FERRARO G. L.; CANNON, J. H.; ARTHUR, D. V. M.; WHEAT, D. V. M. Exercise-induced pulmonary hemorrhage in racing Thoroughbreds; a preliminary study. **American Journal of Veterinary Research**, v. 42, p. 703-707, 1981.

RAPHEL CF, SOMA LR. Exercise-induced pulmonary hemorrhage in Thoroughbreds after racing and breezing. **American Journal of Veterinary Research**, v. 43, 1982.

ROBSON, S. C.; SÉVIGNY, J.; ZIMMERMANN, H. The E-NTPDase family of ectonucleotidases: Structure function relationships and pathophysiological significance. **Purinergic Signalling**, v.2, n.2, p.409–430, 2006.

SAULEZ, M. N.; GODFROID, J.; BOSMAN, A.; STILTNER, J. L.; BREATHNACH, C. C.; HOROHOV, D. W. Cytokine mRNA expressions after racing at a high altitude and at sea level in horses with exercise-induced pulmonary hemorrhage. **American Journal of Veterinary Research**, v.71, n.4, p.447-453, 2010.

SULLIVAN, S.; HINCHCLIFF, K. Update on exercise-induced pulmonary hemorrhage. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, v.31, n.1, p. 187-198, 2015.

SUTHERLAND, R.J.; CAMBRIDGE, H.; BOLTON, J.R. Functional and morphological studies on blood platelets in a thrombasthenic horse. **Australian Veterinary Journal**, v. 66, n.11, 1989.

TAKAHASHI, T.; HIRAGA, A.; OHMURA, H.; KAI, M. JONES, J.H. Frequency of and risk factors for epistaxis associated with exercise-induced pulmonary hemorrhage in horses: 251,609 race starts (1992–1997). **Journal Of The American Veterinary Medical Association**, v.218, p.1462-1464, 2001.

VELIE, B.D.; RAADSMA, H.W.; WADE, C.M.; KNIGHT, P.K.; HAMILTON, N.A. Heritability of epistaxis in the Australian Thoroughbred racehorse population. **The Veterinary Journal**, v. 202, p. 274-278, 2014.

WEIDENMAN, H.; SCHOEMANB, S.J.; JORDAAN, G. F. The inheritance of liability to epistaxis in the southern African Thoroughbred. **Journal of the South African Veterinary Association**, v. 75, p.158-162, 2004.

WEISS, D. J.; MCCLAY, C. B.; SMITH, C. M.; RAO, G. H.; WHITE, J. G. Platelet function in the racing thoroughbred: implication for exercise-induced pulmonary hemorrhage. **Veterinary Clinical Pathology**, v.19, n.2, p.35-39,1990.

WILKENS J.; PREISINGER R.; KALM E. Effect of inbreeding on performance traits of riding horses based on competition results of the races 'Holsteiner' and 'Trakehner' warmblood. In: Proceedings of the 4th World Congress on Genetics Applied to Livestock, (Ed. by W.G. Hill, R. Thompson & J.A. Wolliams) Organising Committee, 4th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production. Edinburgh, p. 225-228, 1990.

WILLIAMS, K.J.; EDWARD ROBINSON, N.; DEFEIJTER-RUPP, H.; MILLERICK-MAY, M.; STACK, A.; HAUPTMAN, J.; DERKSEN, F.J. Distribution of venous remodeling in exercise-induced pulmonary hemorrhage of horses follows reported blood flow distribution in the equine lung. **Equine Veterinary Journal**, v.47, p.358-365, 2015.

YEGUTKIN G. Nucleotide and nucleoside converting ectoenzymes: important modulators of purinergic signalling cascade. **Biochim Biophys Acta**, v.5, p.673, 2008.

YOUNG, L. E.; MARLIM, D.J.; DEATON, H. BROWN-FELTER.; ROBERTS, C.A.; WOOD, J.L.N. Heart size estimated by echocardiography correlates with maximal oxygen uptake. **Equine Exercise Physiology**, v. 34, p. 467-471, 2002.

ZIMMERMANN H. Ectonucleotidases: some recent developments and a note of nomenclature. **Drug Development Research**, v.52, p.44-56, 2001.