



LAMINITE

A laminite é uma patologia complexa cujo sinal clínico mais visível é a inflamação das lâminas sensíveis do casco. Esta é uma definição simplificada da patologia, que envolve uma sequência complicada e inter-relacionada de processos que resultam num grau variável de rotura da interdigitação das lâminas primárias e secundárias epidérmicas e dérmicas. Se esta lesão for suficientemente grave pode originar a rotação ou mesmo o afundamento da falange distal (STASHAK, 2004).

O exame histopatológico confirma que existe uma marcada alteração ao nível das lâminas que leva à sua posterior desunião. É a gravidade dessas alterações que leva ao aparecimento de uma patologia mais ou menos grave (CROSER & POLLITT, 2007). A causa primária que origina as ditas alterações não está ainda esclarecida, havendo, no entanto várias teorias.

Atualmente são consideradas três fases distintas de laminite, que implicam em tratamento diferenciado consoante a fase em que o animal se encontra. A fase de desenvolvimento da laminite ocorre antes do aparecimento dos primeiros sinais clínicos, com o início do processo de lesão laminar, apesar do animal não ter dor. Quando o animal começa a apresentar os primeiros sinais de dor/clauidicação, inicia-se a denominada fase aguda. Quando esta fase termina inicia-se a fase crônica, 72h depois do início da fase anterior ou quando existe evidência radiográfica de separação laminar (FRALEY, 2008).

FATORES PREDISPONETES

- Excesso de ingestão de alimento rico em glicídios ou fibras rapidamente fermentáveis (grão ou pasto rico em gramíneas).
- Doenças que tenham componente de toxemia/septicemia: alterações gastrointestinais, retenção placentária/metrite, pleuropneumonias.
- Apoio excessivo e prolongado nesse membro: por clauidicação sem apoio do membro contralateral.
- Problemas hormonais: hipotiroidismo, síndrome de Cushing, laminite relacionada com a obesidade, ou também denominada doença de Cushing periférica.
- Clima frio.
- Stress, vacinação, transporte.
- Induzida por drogas principalmente por corticosteróides
- exercícios em piso duro

A laminite é uma doença que pode incidir nos quatro cascos; entretanto, afeta geralmente os membros torácicos, por suportarem aproximadamente 60% da massa corpórea (HOOD, 2001). O aumento de carga nos membros torácicos comparado com a dos membros pélvicos, é uma justificativa para esclarecer a ocorrência maior da laminite nos membros torácicos.

Existem outros sinais clínicos característicos da laminite como o aumento da temperatura na superfície dorsal da parede do casco, pulso Organnact | Informativo Técnico | 39.0377

digital aumentado (aumento na diferença entre a pressão arterial digital sistólica e diastólica), teste de sensibilidade dos cascos, edema da faixa coronária, e contínua alteração de distribuição de peso nos membros. Sinais mais severos como depressão na faixa coronária ou perfuração de sola são indicações de rotação ou afundamento da falange distal (HOOD, 1999).

Existem diversas teorias em relação à fisiopatologia da doença, mas em todas elas o estresse metabólico e a inflamação estão presentes.

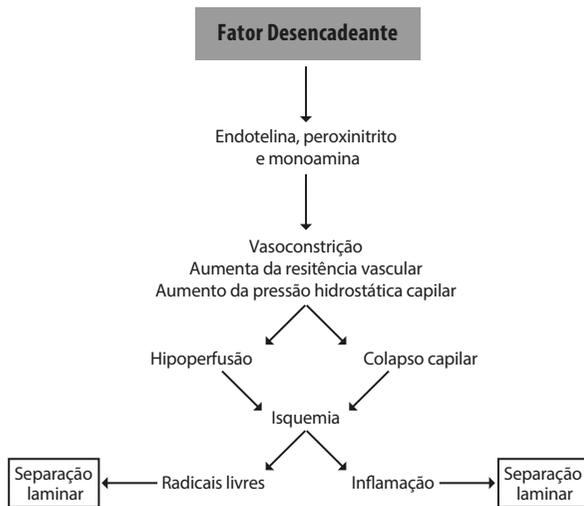
TEORIA VASCULAR

Segundo a teoria isquêmica, é a alteração da perfusão da extremidade distal que desencadeia a disfunção metabólica e estrutural das lâminas. Os mecanismos iniciais vasculares são caracterizados por hipoperfusão, causada por vasoconstrição; edema laminar; abertura das anastomoses arteriovenosas, o que leva a isquemia dos tecidos laminares; necrose das interdigitações laminares; e por fim a falha mecânica e à rotação e/ou afundamento da terceira falange (STOKES et al, 2004). A vasoconstrição origina o aumento da resistência vascular e da pressão hidrostática capilar, o que força a saída de líquido dos capilares para o interstício, aumentando assim a pressão intersticial. Quando esta pressão é excessiva os capilares colapsam levando à isquemia (STOKES et al.,2004). A pressão aumentada num espaço anatómico confinado afeta a circulação sanguínea nesses tecidos, podendo levar a isquemia. Esta condição é referida como síndrome de compartimentalização. Também se pensa que a existência de anastomoses arteriovenosas ao nível da banda coronária permite um “bypass” do sangue diminuindo ainda mais a circulação sanguínea ao nível das lâminas do casco. As lâminas entram em necrose após um período prolongado de isquemia, ocorre a separação das interdigitações das lâminas sensíveis e insensíveis e subsequente rotação/afundamento da falange (STOKES et al.,2004).

Esta teoria foca alterações hemodinâmicas ao nível da extremidade distal, no entanto o(s) mediador(es) que iniciam estas alterações vasculares não estão determinados. Duas hipóteses referidas na bibliografia são as alterações na liberação/regulação da endotelina-1 e do óxido nítrico (STOKES et al., 2004). O desenvolvimento da laminite implica um mau funcionamento da vasodilatação mediada pelo endotélio, favorecendo a vasoconstrição através da via do óxido nítrico-L-arginina. As células endoteliais podem ser estimuladas por vários agentes, como a acetilcolina e a bradiquinina, para liberar o fator de relaxamento derivado do endotélio, recentemente identificado como sendo o óxido nítrico (STASHAK, 2004). Este último é um agente vasodilatador que causa o relaxamento das células de músculo liso adjacentes. A lesão do endotélio por qualquer causa poderia potencialmente inibir a via do óxido nítrico, rompendo assim o equilíbrio entre a vasodilatação e a vasoconstrição (STASHAK, 2004).

Determinados nutracêuticos utilizados de forma sinérgica podem

reduzir o processo inflamatório, diminuir a produção de radicais livres e estimular a síntese de óxido nítrico.



■ MICROTROMBOSES INDUZIDAS POR TOXINAS/TOXEMIA

Em alguns estudos em que a laminite foi induzida por uma ração à base de fécula, os investigadores encontraram aumento de bactérias produtoras de ácido láctico, diminuição do pH, diminuição das bactérias Gram negativas e aumento de endotoxinas no ceco (STASHAK, 2004).

Foram também encontradas lesões da mucosa cecal e detectadas endotoxinas em circulação em 84% dos cavalos que desenvolveram laminite (STASHAK, 2004).

No entanto a relação entre a endotoxemia, a disfunção da coagulação e a formação de microtrombos nas lâminas é pouco clara por isso mesmo é debatido se este estudo e, se os microtrombos têm relevância na patologia ou se são apenas achados histológicos, até porque só são encontrados em animais com laminite grave e os índices laboratoriais não mostram grandes alterações nos parâmetros de coagulação e de número de plaquetas (STASHAK, 2004). Existe no entanto um estudo em pôneis que encontrou uma acumulação de plaquetas no tecido mole distal à banda coronária e um número de microtrombos variável nas veias dérmicas quando os pôneis claudicavam (STASHAK, 2004).

Estes estudos e o fato de administração de endotoxinas a cavalos saudáveis não ter desencadeado laminite sugerem que é meramente especulativo o papel das endotoxinas no desenvolvimento da laminite aguda (STASHAK, 2004).

No entanto parece haver uma relação causal direta entre a endotoxemia e a laminite, pois os casos clínicos que mostram sinais de endotoxemia parecem ter maior risco de desenvolver laminite, nomeadamente problemas gastrointestinais, metrites, retenção placentária e sobrecarga de grão (STASHAK, 2004).

A produção local ao nível da circulação enterohepática de fatores ativadores das plaquetas pode resultar na formação de agregados de plaquetas e plaquetas-neutrófilos que se alojam nos vasos das extremidades distais (STOKES et al., 2004).

A incidência da laminite pode ser reduzida com inibidores plaquetários (WEISS et al, 1998). É provável que as plaquetas tenham um papel importante no desenvolvimento da laminite, mas o processo inicial é mais provável que esteja relacionado com a migração dos leucócitos do que com a formação de trombos (BELKNAP & BLACK, 2005).

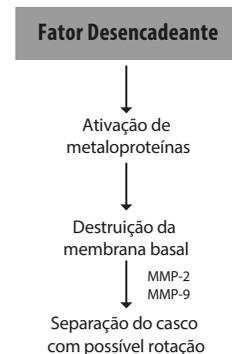


Os nutracêuticos com ações antioxidantes e anti-inflamatórias podem prevenir a instabilidade plaquetária e favorecer a microcirculação.

■ TEORIA TRAUMÁTICA

Baseada na laminite resultante de trauma direto ao dígito e não de doenças sistêmicas preliminares (HOOD, 1999). Exemplos comuns de laminite causadas por traumas estão ligados ao afundamento da falange distal devido a excessiva sustentação do peso no membro de apoio que ocorre durante a claudicação grave do membro contralateral pode produzir laminite, assim como pelo trabalho pesado em piso duro ou a extrema exaustão ou desidratação (HOOD, 1999). Os mecanismos exatos que conduzem à falha estrutural das lâminas são desconhecidos, mas diversas hipóteses foram sugeridas. A força excessiva aplicada sobre as lâminas dérmicas e epidérmicas do casco pode iniciar uma resposta inflamatória com vasoespasmo, relacionado ao aumento da pressão hidrostática capilar, conduzindo, desse modo, à formação do edema o que propiciaria condições semelhantes àquelas que ocorrem na síndrome compartimental bem como as descritas na teoria isquêmica/vascular. Outra hipótese é que a aplicação excessiva de força resulta em separação entre a lâmina dérmica e epidérmica, seguida de resposta inflamatória e/ou vasoespasmos conduzindo aos danos isquêmicos das lâminas interdigitais (HOOD, 1999).

O processo inflamatório está presente e estimula as enzimas metaloproteinases (MMP) que promovem a destruição dos tecidos do casco.

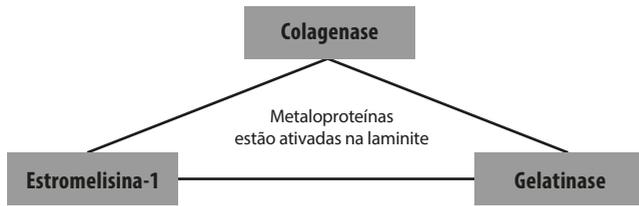


■ TEORIA ENZIMÁTICA E TÓXICA

Segundo esta teoria o evento fundamental que conduz à falha das interdigitações lamelares é a presença de toxinas carregadas pelo sangue nas lâminas epidérmicas, tendo por resultado a desunião entre lâminas epidérmicas secundárias com as lâminas dérmicas secundárias (POLLITT & DAVIES, 1998)

POLLITT & DAVIES (1998) relatam que os alvos das toxinas são os mediadores enzimáticos de remodelação que fazem parte dos processos normais envolvidos na movimentação e proliferação contínua das células basais responsáveis pela formação da muralha do casco. A membrana basal (MB) constituída de proteínas colagenosas como o colágeno tipo IV e não colagenosas como proteoglicanas e glicoproteínas, das quais a principal é a laminina, sofre degradação enzimática por ação de metaloproteinases (JOHNSON et al., 2006). POLLITT & DAVIES (1998) consideraram a possibilidade da ativação descontrolada da metaloproteinase ser um evento importante e precoce na patogênese da laminite equina.

Recentemente foram isolados dois membros da família da matriz de metaloproteinase, as MMP-2 e MMP-9 de lâminas da muralha de cascos normais, de cultivos de lamelas expostas e cultura de tecido médio, onde surgiu a hipótese de que a ativação da matriz de metaloproteinase seria a responsável pela separação das células epidérmicas basais da membrana basal, que ocorre na laminite e que este processo pode ser inibido pelo inibidor de metaloproteinase (POLLITT & DAVIES, 1998).



Alguns nutracêuticos apresentam características anti-inflamatórias e inibem as metaloproteinasas como: Extrato de Yucca, Curcumina e Boswellia serrata.

TEORIA METABÓLICA - RESISTÊNCIA INSULÍNICA

Síndrome metabólica com resistência insulínica em equinos é um dos fatores mais implicados no desenvolvimento da laminite equina.

O tecido adiposo gera a produção de citocinas inflamatórias que contribuem para resistência insulínica que por sua vez promove:

- Inflamação sistêmica
- Ativação de plaquetas
- Alteração no metabolismo do óxido nítrico
- Produção de AGES (produtos de glicação avançada)
- Produção de radicais livres

Diversos trabalhos científicos relacionam a resistência insulínica e suas consequências como a principal causa do desenvolvimento e cronicidade da doença (CHANGARAM et al., 2014; MCGOWAN, 2008; KIBBY et al., 2006).

O aumento de glicose intracelular é determinante do dano tecidual e desenvolvimento do estresse oxidativo e consequente ativação das metaloproteinasas.

As metaloproteinasas foram implicadas na patogênese da laminite equina e outras condições inflamatórias, por meio do seu papel na degradação e remodelação da matriz extracelular ambiente (POLLIT & DAVIES, 1998).

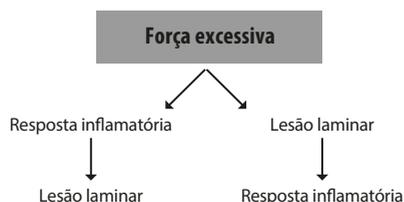
Em pacientes com resistência insulínica a administração de alta concentração carboidratos na dieta pode contribuir para ativação de componentes inflamatórios e potencializar o desenvolvimento da laminite.

A obesidade aumenta o risco de desenvolvimento de laminite, pois é um fator determinante para resistência insulínica (HARRIS, 2010).

Pacientes com hiperadrenocorticismos apresentam resistência insulínica devido aos altos níveis de cortisol e são considerados animais de alto risco para o desenvolvimento da laminite (MCGOWAN, 2008).

Da mesma forma a administração crônica de corticosteróides também foi correlacionada com maior incidência da doença por alterar o metabolismo glicídico.

Determinados nutracêuticos com ações antioxidantes e anti-inflamatórias promovem redução da resistência insulínica e podem contribuir para a prevenção e redução dos sintomas da laminite.



CURCUMINA

A cúrcuma é capaz de alterar agentes envolvidos na inflamação e prevenir o aumento de osteoclastos. O efeito parece estar ligado à inibição da NF-kappaB, uma proteína que controla a expressão genética das substâncias responsáveis pela resposta inflamatória. A Cúrcuma previne a agregação de plaquetas sanguíneas pelos vasos sanguíneos, o

que pode conduzir a formação de coágulos, envolvidos na patologia da laminite. Vários estudos demonstraram seus efeitos benéficos no tratamento de várias patologias, tais como: diabetes (SRIVIVASAN et al., 2003), câncer (AGGARWAL, et al., 2003; YOUSSEF et al., 2004), mal de Alzheimer (RINGMAN et al., 2005), catarata (SURYANARAYANA et al., 2005) mal de Parkinson (ZBARSKY et al., 2005), osteoporose (NOTOYA et al., 2006), doenças pulmonares (KALPANA, et al., 2005), esclerose múltipla (VERBEEK, et al., 2005), dislipidemia (BABU & SRINIVAN, 1999), epilepsia (SUMANONT et al., 2006; GUPTA, et al., 2009), doenças renais (KUWABARA et al., 2006), AIDS (MAZUMDER et al., 1996). Possui ainda como propriedades: antiinflamatória (BALASUBRAMANYAM et al., 2003), antiparasitária (PEREZ-ARRIAGA et al., 2006), antioxidante (RUBY et al., 1995; SCARTEZZINI; SPERONI, 2000; FUJISAWA et al., 2004; YOUSSEF et al., 2004; AK; GÜLÇIN, 2008), antibacteriana (NAZ et al., 2010), antifúngica (KIM, et al., 2003), antimalárica (NANDAKUMAR et al., 2006), antiaterogênica (OLSZANECKI et al., 2005), anti-espasmódica (ITTHIPANICHPONG et al., 2003) e atividades contra bactérias alimentares (UECHIS, et al., 2000), fungos e dermatófitos como Trichophyton spp. e Candida spp. (APISARIYAKUL, et al., 1995).

Sua ação antiinflamatória é devida a presença de grupos fenólicos na molécula, sendo essencial para inibição das prostaglandinas e leucotrienos (ARAUJO & LEON, 2001).

Quanto à ação antioxidante, a curcumina impede a peroxidação lipídica, atuando, portanto na proteção de biomoléculas, incluindo também o DNA, em relação a danos oxidativos (KUNCHANDY; RAO, 1990).

Apresentou melhoria em diversos parâmetros relacionados ao diabetes, destacando-se: redução nos níveis de glicose sanguínea (redução dos níveis de hemoglobina glicada); diminuição na atividade sérica das enzimas séricas (AST e ALT), sendo sua utilização benéfica para pacientes com síndrome metabólica, que é considerada fator de risco para laminite em equinos (ARUN & NALINI, 2002; NARAYANNAMY, et al., 2003; AGGARWAL, et al., 2003; NISHIYAMA et al. 2005; MURUGAN; WONGEAKIN et al., 2009; HUSSEIN 2010, ABU-ZINADAH, 2010).

A curcumina é considerada um dos principais inibidores do fator de transcrição inflamatório NF-kB envolvido na síntese de citocinas inflamatórias e metaloproteinasas.

YUCCA SCHIDIGERA

A *Yucca schidigera* é uma planta nativa dos desertos do sudoeste dos Estados Unidos e norte do México sendo rica em saponinas que apresentam propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, antiespasmódica e controle da artrite (CHEEKE, 2006). Outro componente presente na Yucca é resveratrol que possui potente atividade antioxidante e inibidor do fator de transcrição inflamatório NF-kB (PIACENTE, 2004, TSAI, 1999).

Outra propriedade de destaque é a redução da agregação plaquetária podendo ser útil para reduzir a formação de trombos (OLAS et al., 2002, 2003, 2005).

Muitos suplementos em equinos apresentam Yucca para redução dos problemas articulares e pulmonares devido as suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes.

Segundo Duffy et al. (2001) o extrato de *Yucca schidigera* reduziu a resistência insulínica propiciando melhor controle glicêmico.

Outro estudo realizado em equinos demonstra que o extrato de Yucca reduz a produção de amônia no trato digestório e favorece o processo digestivo (H.E WARREN, 2012).

MAGNÉSIO

Magnésio é um dos elementos mais abundantes do corpo onde cerca de 60% estão presentes nos ossos. Participa como cofator de mais de 300 enzimas envolvidas em inúmeras reações bioquímicas importantes.

As principais aplicações clínicas do magnésio são:

- Síntese de proteínas
- Metabolismo da glicose
- Redução de resistência insulínica
- Antiarrítmico
- Redução do estresse
- Metabolismo e controle do cálcio
- Síntese de ATP



- Síntese de DNA e RNA
- Síntese de glutatona (potente enzima antioxidante)
- Redução de citocinas inflamatórias
- Contração muscular

Baixos níveis de magnésio apresentam uma forte relação com aumento da concentração plasmática de TNF- α e proteína C reativa (CRP), sugerindo que a deficiência de Magnésio está envolvida no desenvolvimento de síndromes inflamatórias de baixo nível induzindo distúrbios metabólicos (MAZUR et AL 2006).

Bussiere et al (2002) analisaram ratos com deficiência de magnésio e ratos sem deficiência de magnésio, e observaram altos níveis de Interleucina-6 (IL-6) nos ratos deficientes em magnésio.

Alguns estudos demonstraram a importância do magnésio para reduzir o risco de diabetes tipo 2 por melhorar a sensibilidade insulínica (LARSSON et al, 2007; RODRIGUEZ-MORAN et al, 2011; SIMMONS, JOSHI & SHAW, 2010).

VITAMINA E, VITAMINA C, POLIFENOIS DA SEMENTE DE UVA E SELÊNIO

São antioxidantes que atuam de forma sinérgica reduzindo o estresse oxidativo presente em inúmeras situações clínicas, como exercícios prolongados, processos inflamatórios, síndrome metabólica e lesões traumáticas.

A vitamina E quando atua como antioxidante sofre processo de oxidação e se transforma no radical livre tocoferil que será reciclado pela vitamina C que também vai se transformar em outro radical livre ascorbil que por sua vez será reciclado por uma enzima selênio dependente, desta forma estes antioxidantes atuam em conjunto potencializando o controle do estresse oxidativo.

Os polifenóis presentes no extrato de semente de uva apresentam grande capacidade antioxidante e regeneram a vitamina C para sua forma ativa.

Os antioxidantes não podem ser administrados de forma isolada necessitando sempre de outros antioxidantes para atuar de forma sinérgica controlando de maneira eficaz o estresse oxidativo presente na laminite.

Segundo Kibby et al., (2006) cavalos com laminite apresentam alto grau de estresse oxidativo e inflamação contribuindo para evolução da doença.

Cavalos com resistência insulínica aumentam a síntese de compostos inflamatórios que geram altas concentrações de radicais de radicais livres contribuindo para o desenvolvimento de laminite (KELLIE et al, 2010).

ARGININA

É o principal precursor do óxido nítrico. É um importante sinalizador intra e extracelular, e atua induzindo a guanil ciclase, que produz guanosina monofosfato cíclico que induz, entre outros efeitos, o relaxamento do músculo liso, provocando como ações biológicas a dilatação de vasos e brônquios.

No organismo, o óxido nítrico (ON) é sintetizado a partir de uma enzima, a óxido nítrico sintetase, a partir do aminoácido L-arginina que produz ON e L-citrulina necessitando da presença de dois cofatores, o oxigênio e o fosfato dinucleotídico de nicotinamida-ad.

O endotélio (a fina camada de células mais interna dos vasos sanguíneos) usa o óxido nítrico para comandar o relaxamento do músculo liso da parede do vaso, fazendo com que este dilate aumentando assim o fluxo sanguíneo e diminuindo a pressão arterial (BRYANT & ELLIOTT, 1994).

Alterações na produção de óxido nítrico pelas células endoteliais dentro do casco resultariam em vasoconstrição e predisporiam as lâminas a injúrias isquêmicas. Estudos recentes discutem a função do óxido nítrico na regulação do fluxo sanguíneo na laminite. De acordo com HINCKLEY, FEARN & HOWARD (1996) a aplicação de trinitroglicerina, um doador de óxido nítrico, em casco de pôneis acometidos por laminite resultou em redução nos sinais clínicos de claudicação.

Estes pesquisadores utilizaram precursores de óxido nítrico no

tratamento da fase aguda da laminite, quando os sinais de claudicação já estavam bem definidos, demonstrando a eficiência desse componente na redução da claudicação.

REFERÊNCIAS

AGGARWAL, B.B. et al. Anticancer potencial of curcumin: Preclinical and clinical studies. *Anticancer Research*, v. 23, p. 363-398, 2003.

AK, T.; GÜLÇIN, I. Antioxidant and radical scavenging properties of curcumin. *Chemico-Biological Interactions*, p. 27-37, 2008.

APISARIYAKUL, A. et al. Antifungal activity of tumeric oil extracted from *Curcuma longa* (Zingiberaceae). *Journal Ethnopharmacology*, v. 49, p. 163-169, 1995.

ARUN, N.; NALINI, N. Efficacy of turmeric on blood sugar and polyol pathway in diabetic albino rats. *Plant Foods for Human Nutrition*, v. 57, p. 41-52, 2002.

BABU, P.S.; SRINIVASAN, K. Renal lesions in streptozotocin-induced diabetic rats maintained on onion and capsaicin containing diets. *Journal of Nutrition Biochemistry*, v. 10, p. 477-483, 1999.

BALASUBRAMANYAM, M. et al. Curcumin-induced inhibition of cellular reactive oxygen species generation: Novel therapeutic implications. *J. Biosci*, v. 28, p. 715-721, 2003.

BRYANT, C.E., ELLIOTT, J. Nitric oxide: a friend or foe? *Equine Veterinary Education*. V.6, n.2, p.59-64, 1994.

BUSSIÈRE, F.I.; GUEUX, E.; ROCK, E.; GIRARDEAU, J.P.; TRIDON, A.; MAZUR, A.; RAYSSIGUIER, Y. Increased phagocytosis and production of reactive oxygen species by neutrophils during magnesium deficiency in rats and inhibition by high magnesium concentration. *Br J Nutr*. v. 87, n. 2, p. 107-13, 2002.

CHAGARAM VENUGOPAL, EARNESTINE HOLMER, RALPH BEADLE, MICHAEL KEARNEY, SUSAN EACHER - Comparison of insulin-induced digital laminitic and clinically healthy horses- *Journal of equine veterinary science* 2014.

CROSER E.L, POLLIT C.C - Acute laminitis: descriptive evaluation of serial hoof biopsies- *American association of equine practitioners*, San Antonio, Texas USA, 2007.

DUFFY, KILLEN, CONNOLLY - Effects of dietary supplementation with *Yucca Schidigera roepl* ex ortgies and its saponins and non-saponin fraction on rat metabolism *Pubmed.gov*- *J.Agric Food Chem Jul*; 49(7) 3408-13- V01 e periódico pp- 3408-3413, 2001.

EADES S.C. A.M STOKES, P.J. JOHNSON, C.J. LEBLANC, V.K. GANJAM, P.R.BUFF and R.M MOOSE - Serial alterations in digital hemodynamics and endothelin-1 imunoreativity, platelet-neutrophil aggregation and concentrations of nitric oxide, insulin, and glucose in blood obtained from horses following carbohydrate overload. *Amer. J. Vet. Res*, 68: 87-94, 2004.

FRALEY B.T - Treatment options for acute and chronic laminitis – Large animal conference, NAVC conference *Veterinary proceedings* pags – 121-122, 2007.



FUJISAWA, S. et al. Cytotoxicity, reactive oxygen species-generation activity and radical scavenging activity of curcumin and other related compounds. *Anti-Cancer Research*, v. 24, p. 563-570, 2004.

GUPTA, Y.K. et al. Protective effect of curcumin against kainic acid induced seizures and oxidative stress in rats. *Indian Journal Physiology Pharmacology*, v. 53, p. 39-46, 2009.

H.E.WARREN, L.CODNER - Effect of Yucca on ammonia levels from equine excreta in the stable vol 132, pag 343-346, 2012.

HINCKLEY, K.A., FEARN, S., HOWARD, B.R., et al. Nitric oxide donors as treatment for grass induced acute laminitis in ponies. *Equine Veterinary Journal*, v.28, p.17-28, 1996.

HOOD, D.M., WAGNER, I.P., BRUMBAUGH, G.W. Evaluation of hoof wall surface temperature as an index of digital vascular perfusion during the prodromal and acute 62 phases of carbohydrate-induced laminitis in horses. *American Journal of Veterinary Research*, v.62, p.1167-1172, 2001.

HUSSEIN, H.K.; ABU-ZINADAH, O.A. Antioxidant effect of curcumin extracts in induced diabetic wister rats. *International Journal Zoological Research*, v. 6, p. 266-276, 2010.

ITTHIPANICHPONG, C. et al. Antispasmodic effects of curcuminoids on isolated guinea-pig ileum and rat uterus. *Journal of the Medical Association Thailand*, v. 86, p. 299-309, 2003.

JOHNSON, P.J., GANJAM, S.K., MESSER, N.T., TURK, J.R., KEISLER, D., BUFF, P.R. & WIEDMEYER, C.E. (2006). Obesity paradigm: an introduction to the emerging discipline of adipology [versão eletrônica]. In *Proceedings of the 52nd Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners*, San Antonio, Texas, USA, 2-6 December. Acedido em Nov. 11, 2007.

KALPANA, C. et al. Modulatory effects of curcumin and curcumin analog on circulatory lipid profiles during nicotine-induced toxicity in wistar rats. *Journal of Medicinal Food*, v. 8, p. 246-250, 2005.

KELLIE D. TIWORTH, PATRICIA A. HARRIS, MARTIN N SILLENCE, GLENYS N. NOBLE - Potencial treatments for insulin resistente in the horse. A comparative multi species review- *The Veterinary Journal* Vol 186 pag- 282-291, 2010.

KIBBY H. TREILER, DAVID S. KRONFELD, RAYMOND J. GEOR - Insulin resistant in equides: possible role in laminitis- *American Society Nutrition*, 2006.

KIM, M. et al. Fungicidal property of Curcuma longa L. rhizome-derived curcumin against phytopathogenic fungi in a greenhouse. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 51, p. 1578-1581, 2003.

KUNCHANDY, E.; RAO, M.N.A. Oxygen radical scavenging activity of curcumin. *Journal of Pharmacology*, v. 58, p. 237-40, 1990.

KUWABARA, N. et al. Attenuation of renal fibrosis by curcumin in rat obstructive nephropathy. *Urology*, v. 67, p. 440-446, 2006.

LARSSON SC, WOLK A. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *J Intern Med* 2007;262:208-14.

MAZUR A., MAIER J.A., ROCK E., GUEUX E., NOWACKI W., RAYSSIGUIER Y. - Magnesium and the inflammatory response potential physiopathological implications- *Arch Biochem Biophys*. 2007 Feb 1;458(1):48-56. Epub 2006 Apr 19. Review

McGOWAN, C. - The role of insulin in endocrinopathic laminitis- Australian equine laminitis research unit, Scholl of veterinary science- *Journal of equine veterinary science* vol 28, issue 10, pags 603-607, 2008.

NANDAKUMAR, D.N. et al. Curcumin-artemisin combination therapy for malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 50, p. 1859-1860, 2006.

NARAYANNAMY, A. et al. Effect of tumeric on the enzymes of glucose metabolism in diabetic rats. *Journal of Herbs, Spices & Medicinal Plants*, v. 10, p. 75-84, 2003.

NAZ, S. et al. Antibacterial activity of Curcuma longa varieties against different strains of bacteria. *Pak. J. Bot*, v. 42, p. 455-462, 2010.

NISHIYAMA, T. et al. Curcuminoids and sesquiterpenoids in turmeric (*Curcuma longa* L.) suppress and increase in blood glucose level in type 2 diabetic KK-Ay mice. *Agricultural and Food Chemistry*, v. 53, p. 959-963, 2005.

NOTOYA, M. et al. Curcumin inhibits the proliferation and mineralization of cultured osteoblasts. *Journal Pharmacology*, v. 534, p. 55-62, 2006.

OLAS B, WACHOWICZ B, STOCHMAL A, OLESZEK W: Anti-platelet effects of different phenolic compounds from *Yucca schidigera* roezl. bark. *Platelets* 2002, 13:167-173.

OLAS B, WACHOWICZ B, STOCHMAL A, OLESZEK W: Inhibition of oxidative stress in blood platelets by different phenolics from *Yucca schidigera* roezl. bark. *Nutrition* 2003, 19:633-640.

OLAS B, WACHOWICZ B, STOCHMAL A, OLESZEK W: Inhibition of blood platelet adhesion and secretion by different phenolics from *Yucca schidigera* Roezl. bark. *Nutrition* 2005, 21:199-206.

OLSZANECKI, R. et al. Effect of curcumin on atherosclerosis in apoE/LDL-R double knockout mice. *Journal of Physiology and Pharmacology*, v. 56, p. 627-635, 2005.

PERZ-ARRIAGA, L. et al. Cytotoxic effect of curcumin on *Giardia lamblia* trphozoites. *Acta Tropica*, v. 98, p. 152-161, 2006.

POLLIT C.C, DAVIES C.T - Equines laminitis: Its development coincides with increased sublamellar blood flow. *Equine Veterinary Journal*, V26 p-125-132- 1998.

RINGMAN, J.M. et al. A potential role of the curry spice curcumin in alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, v. 2, p. 131-136, 2005.

Rodriguez-Moran M, Simental Mendia LE, Zambrano Galvan G, Guerrero-Romero F. The role of magnesium in type 2 diabetes: a brief based-clinical review. *Magnes Res* 2011;24:156-62.

RUBY, A.J. et al. Anti-tumor and antioxidant activity of natural curcuminoids. *Cancer Letters*, p. 79-83, 1995.

SCARTEZZINI, P.; SPERONI, E. Review on some plants of Indian traditional medicine with antioxidant activity. *Journal Ethnopharmacology*, v. 71, p. 23-43, 2000.

SIMMONS D, JOSHI S, SHAW J. Hypomagnesaemia is associated with diabetes: not pre-diabetes, obesity or the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:261-6.



SRIVIVASAN, A. et al. Protection of pancreatic beta-cell by the potential antioxidant bis-o-hydroxycinnamoyl methane, analogue of natural curcuminoid in experimental diabetes. *Journal Pharmaceutical Science*, v. 6, p. 327-333, 2003.

STASHAK: Claudicación en el caballo: pp-685-706- editorial inter médica- Buenos Aires, Argentina.

SUMANONT, Y. et al. Prevention of kainic acid-induced changes in nitric oxide level and neuronal cell damage in the rat hippocampus by manganese complexes of curcumin and diacetylcurcumin. *Life Sciences*, v. 78, p. 1884-1891, 2006.

SURYANARAYANA, P. et al. Curcumin and turmeric delay streptozotocin – induced diabetic cataract in rats. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, v. 46, p. 2092-2099, 2005.

UECHIS, S. et al. Antibacterial activity of essential oils from *Curcuma* sp. (Zingiberaceae) cultivated in Okinawa against foodborne pathogenic bacteria. *Journal Tropical Agriculture*, v. 44, p. 138-140, 2000.

VERBEEK, R. et al. Oral flavonoids delay recovery from experimental autoimmune encephalomyelitis in SJL mice. *Biochemical Pharmacology*, v. 70, p. 220-228, 2005.

YOUSSEF, K.M. et al. Synthesis of curcumin analogues as potential antioxidant, cancer chemopreventive agents. *Arch Pharmazine*, v. 337, p. 42-54, 2004.

ZBARSKY, V. et al. Neuroprotective properties of the natural phenolic antioxidants curcumin and naringenin but not quercetin and fisetin in a 6-OHDA model of Parkinson's disease. *Free Radical Research*, v. 39, p. 1119-1125, 2005.

Organnact[®]
Saúde Animal