

## Comparação de diferentes doses de colagenase em modelo de indução de tendinite para equinos: estudo clínico e ultra-sonográfico

### Comparison of different doses of collagenase-induced equine tendonitis: clinical and ultrasonographic study

Ana Lucia Miluzzi Yamada<sup>I\*</sup> Ana Liz Garcia Alves<sup>II</sup> Carlos Alberto Hussni<sup>II</sup>  
José Luiz de Mello Nicoletti<sup>III</sup> Armen Thomassian<sup>II</sup> Marcos Jun Watanabe<sup>III</sup>  
Rodrigo Carneiro<sup>I</sup>

#### RESUMO

Neste estudo, lesões tendíneas foram induzidas experimentalmente em equinos por meio da administração de diferentes doses de colagenase. Foram usados 12 equinos adultos, clinicamente sadios e distribuídos aleatoriamente em dois grupos que receberam diferentes doses de colagenase. O grupo 1 (G1) recebeu 1,25mg e o grupo 2 (G2) recebeu 2,5mg de colagenase. Com a agulha posicionada no centro dos tendões flexores digitais superficiais dos membros torácicos, as diferentes doses de colagenase foram aplicadas conforme o grupo experimental. O acompanhamento das lesões tendíneas baseou-se em exames físicos e ultra-sonográficos, realizados a cada sete dias até o período de 28 dias pós-indução. Nas imagens ultra-sonográficas, foram avaliados os parâmetros ecogenicidade, percentual de área lesada, grau de redução e severidade das lesões do tendão flexor digital superficial. O parâmetro mais fiel em resposta às diferentes doses de colagenase administradas foi o percentual de área lesada no interior do tendão. O G2 apresentou uma melhor resposta ultra-sonográfica da tendinite do flexor digital superficial para a realização de estudos experimentais.

**Palavras-chave:** tendinite, colagenase, ultra-som, equino.

#### ABSTRACT

In this study, tendinous injuries were induced experimentally in horses, through the administration of different doses of collagenase. Twelve horses, clinically healthy, were distributed into two groups that received different doses of collagenase. Group 1 (G1) received 1.25mg and Group 2

(G2) received 2.5mg of collagenase. With the needle positioned at the center of the superficial digital flexor tendon in the equine forelimbs, different doses of collagenase were applied in agreement the experimental group. The monitoring of collagenase-induced tendonitis was based on physical and ultrasonographic exams, carried out every seven days until the period of 28 days post-induction. In the images of ultrasound were evaluated the echogenicity, the percentage of injured area, degree of reduction and severity of injuries of collagenase-induced tendonitis. The most accurate parameter in response to different doses of collagenase administered was the percentage of area injured in the interior of the tendon. The G2 presented one better ultrasonographic reply of the tendonitis of the superficial digital flexor for the accomplishment of experimental studies.

**Key words:** tendonitis, collagenase, ultrasound, equine.

#### INTRODUÇÃO

O tendão flexor digital superficial (TFDS) é frequentemente agredido por diferentes mecanismos, e as lesões expressam-se no plano tecidual por fenômenos degenerativos e alterações inflamatórias em diferentes graus de intensidade (ALVES, 1998). Essas lesões cicatrizam lentamente, e de 20 a 60% dos cavalos afetados retornam à atividade atlética, mas acima de 80% deles apresentam reincidência da lesão

<sup>I</sup>Programa de Residência em Clínica Cirúrgica de Grandes Animais, Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ), Universidade Estadual Paulista (UNESP), 18618-000, Botucatu, SP, Brasil. E-mail: anamyamada@terra.com.br. \*Autor para correspondência.

<sup>II</sup>Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária, FMVZ, UNESP, Botucatu, SP, Brasil.

<sup>III</sup>Programa de Pós-graduação em Cirurgia Veterinária, Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária, FMVZ, UNESP, Botucatu, SP, Brasil.

(GENOVESE et al., 1997). Como consequência, observa-se que a tendinite do flexor digital superficial está entre as principais causas da diminuição de desempenho e claudicação dos equinos atletas, gerando grandes perdas econ micas na medicina esportiva equina (WILSON et al., 1996; GILLIS, 2004).

Recentes investigações científicas sobre a ultra-estrutura do TFDS, suas propriedades mecânicas e suas respostas   lesão e às modulações farmacológicas da repara o tendínea buscam elucidar d vidas sobre a etiopatogenia da tendinite, contribuindo assim para o desenvolvimento de métodos preventivos e terapêuticos mais eficazes (ALVES et al., 1993; DOWLING et al., 2000; ALVES et al., 2001 a; ALVES et al., 2001 b).

O extrato de colagenase purificado de bactérias possui a característica de destruir enzimaticamente as fibras colágenas e, quando aplicado pela via intratendínea, pode ser utilizado modelo experimental que mimetiza os sinais clínicos e os efeitos de uma lesão de ocorrência natural, como, por exemplo, a tendinite causada pelo estresse mecânico da atividade esportiva de alto desempenho (ALVES, 1998; ALVES et al., 2002).

Sabe-se que o exame ultra-sonográfico do TFDS   essencial para a avalia o e o acompanhamento da cicatriza o da lesão tendínea (FERRARO et al., 2003). Nesse exame, um TFDS normal apresenta-se isoec ico e em corte longitudinal   composto por fibras longas e paralelas e de ecogenicidade característica. A lesão recente do TFDS apresenta-se anecóica resultante da hemorragia, fibr lise ou tecido de granula o inicial (REEF, 1998). J  a destrui o do colágeno pela administra o da colagenase   caracterizada por áreas hipoec icas ou anecóicas, e o decréscimo da ecogenicidade depende diretamente da dose de colagenase administrada (SPURLOCK et al., 1989). A utiliza o de um modelo experimental em que haja padroniza o das lesões tendíneas permite a aplica o de diferentes protocolos terapêuticos, além de possibilitar o estudo do processo de forma o da lesão e do processo cicatricial (CREVIER-DENOIX et al., 2005; MARXEN et al., 2004).

Nesse sentido, por meio da presente pesquisa objetivou-se padronizar lesões tendíneas induzidas experimentalmente em equinos a partir da administra o de diferentes doses de colagenase, avaliando-se aspectos clínicos e ultra-sonográficos.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 12 equinos adultos, machos e fêmeas, com faixa etária média de seis anos e

peso médio de 400kg, sem raça definida e clinicamente sadios. Antes do período experimental foram submetidos a exames físicos e laboratoriais para a constata o do estado de higiene e a exame de claudica o visando   verifica o da normalidade do aparelho locomotor. Durante todo o experimento foram mantidos em baias individuais e alimentados com feno de capim "coast-cross", água *ad libitum* e suplementados com ra o comercial e composto mineral para equinos.

Os cavalos foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos conforme a dose de colagenase aplicada nos membros torácicos: grupo 1 (G1) foi composto de seis animais submetidos   aplica o de 1,25mg de colagenase<sup>a</sup>, correspondente a 0,5mL de soluço a 2,50%; e o grupo 2 (G2) foi composto de seis animais submetidos   aplica o de 2,5mg de colagenase, correspondente a 1,0mL de soluço a 2,5%. Antes do protocolo de aplica o da colagenase os cavalos foram submetidos   palpa o do TFDS para observa o de sensibilidade dolorosa, aumento de volume e temperatura local e ao exame ultra-sonográfico para verificar possíveis altera es que pudessem comprometer as avalia es preconizadas.

Os exames ultra-sonográficos foram realizados com o equino contido em tronco e em posi o quadrupedal. Após tricotomia da região palmar do 3  metacarpiano, o TFDS foi avaliado com o aparelho ultra-sonográfico provido de transdutor linear de 7,5MHz<sup>b</sup>, sendo obtidas imagens em cortes transversais e longitudinais registradas por meio da impressão em papel<sup>c</sup>.

Com o cavalo contido em tronco foi realizada seda o com xilazina a 10%<sup>d</sup> na dose de 0,5mg kg<sup>-1</sup> pela via intravenosa e anestesia local por meio do bloqueio perineural dos nervos digitais palmares lateral e medial no terço proximal da região metacarpiana, onde foram aplicados 2mL de lidoc fina sem vasoconstrictor<sup>e</sup> em cada ponto. A região foi então preparada com antisepsia com álcool iodado e uma agulha hipodérmica 30x8<sup>f</sup> foi introduzida na região palmar do TFDS a 15cm distal ao osso acessório do carpo, no sentido perpendicular   pele até atingir o centro do tendão. O posicionamento da agulha e a aplica o da colagenase foram acompanhados pela ultra-sonografia. O procedimento de aplica o de colagenase foi o mesmo para ambos os membros torácicos e grupos, porém as doses de colagenase aplicadas intratend neas foram de 1,25mg e 2,50mg de colagenase, respectivamente, para os grupos G1 e G2.

O monitoramento das lesões tendíneas baseou-se nos exames clínicos e ultra-sonográficos realizados a cada sete dias até o período de 28 dias

pós-indução (D7, D14, D21 e D28). Ao exame clínico foi avaliado o aumento de volume, classificado em escore de 0 a 5 (0 = sem aumento de volume; 1 = discreto aumento de volume; 2 = aumento de volume evidente; 3 = moderado aumento de volume; 4 = severo aumento de volume; 5 = aumento de volume grave) e graus de claudicação segundo STASHAK (2002), em que I = claudicação não observada a passo, mas reconhecível ao trote; II = claudicação notada ao passo e evidente ao trote; III = claudicação evidente ao passo e ao trote; IV = claudicação que quase não suporta peso algum no membro; V = impotência funcional do membro ou decúbito.

Na ultra-sonografia, foram avaliados os parâmetros: Ecogenicidade da lesão (0 = ecóico; 1 = predomínio ecóico; 2 = 50% ecóico e 50% anecóico; 3 = predomínio anecóico; 4 = totalmente anecóico), segundo GENOVESE et al. (1986); percentual de área lesada no interior de cada tendão, (área da lesão/área total do tendão) x 100, segundo GENOVESE et al. (1990); percentual de redução da lesão, mensurando o percentual da área da lesão inicial e das avaliações subsequentes e o paralelismo das fibras colágenas, avaliado por meio das imagens longitudinais (0 = ausência de paralelismo; 1 = discreto; 2 = parcial; 3 = total); e grau de severidade da lesão, expresso pela relação entre a ecogenicidade e o percentual de área da lesão, em escala de 0 a 10.

O delineamento experimental utilizado foi inteiramente casualizado em esquema fatorial 2 x 4, em que o primeiro fator foi representado pelas diferentes doses aplicadas (G1 e G2) e o segundo fator foi representado pelas diferentes épocas de avaliação (sete, 14, 21 e 28 dias) e com seis repetições (sendo cada repetição um animal). Os dados foram submetidos à análise de variância e, em caso de significância ( $P < 0,05$ ), foram submetidos ao Teste de Tukey para a comparação de médias, em nível de 5% de probabilidade.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A resposta imediata da administração da colagenase relacionou-se com os achados das pesquisas realizadas por ALVES et al. (2002), MARXEN et al. (2004) e BARREIRA (2005), as quais verificaram alterações clínicas locais em todos os animais, nas primeiras 24 a 48 horas após a aplicação da enzima. Nos grupos experimentais, foram observados sinais de processo inflamatório, tais como aumento de temperatura, aumento de volume e sensibilidade dolorosa locais. A face palmar do TFDS, no ponto de aplicação da colagenase, tornou-se espessada para os dois grupos. MARXEN et al. (2004) relataram que o

aumento de volume no ponto de aplicação conserva-se até o final do experimento, explicado por GOODSHIP et al. (1994), os quais descrevem que o espessamento do TFDS na fase inicial deve-se à presença de líquido inflamatório e na fase final, ao tecido cicatricial neoformado.

ALVES et al. (2002) relataram que as reações posteriores à aplicação de colagenase, encontradas ao exame físico e ultra-sonográfico, se assemelharam às lesões provocadas por excesso de exercícios. Em G1, o processo inflamatório inicial apresentou-se evidente, não seguindo o padrão encontrado na literatura (HENRY et al., 1986). A partir da terceira semana, após a indução da lesão, G1 apresentou menor resposta inflamatória local. Apesar de não haver significância estatística, foi observado que o exame físico de G1 foi diferente de G2 (Tabela 1) em todos os momentos, sendo as imagens ultra-sonográficas vantajosas para acompanhar a evolução da lesão tendínea, já que não houve uma constante relação entre a gravidade das lesões nas imagens ultra-sonográficas e os achados do exame clínico (ALVES, 1998).

As enzimas bacterianas agredem as moléculas de colágeno em múltiplos locais ao longo da cadeia, causando rápida solubilização do colágeno, destruição de células e matriz não-colágena, com conseqüente ruptura das fibras (SPURLOCK et al., 1989; FOLAND et al., 1992). Tal processo resulta em hemorragias, formação de hematomas, inflamação, acúmulo de fluídos, quimiotaxia de neutrófilos e linfócitos e deposição de fibrina para o local lesionado (ALVES, 1998). MARR et al. (1993) relataram que a anecogenicidade foi resultante principalmente de hemorragia intratendínea, separação de fibras e edema.

As imagens ultra-sonográficas de G1 na primeira semana apresentaram lesões com menor ecogenicidade, percentual de área lesada e menor severidade em comparação com o G2 no mesmo período (Tabelas 1, 2 e 3). O G2 apresentou escore médio de severidade de lesão maior nas duas primeiras semanas.

Uma lesão recente do TFDS deve apresentar-se como área anecóica ou hipocóica, podendo ser difusa ou localizada. G1 apresentou lesões difusas nos primeiros sete dias de experimento, e G2, lesões localizadas, explicadas pela diferente dose de colagenase administrada. As lesões localizadas receberam maior escore de ecogenicidade e porcentagem de lesão por possuírem melhor delimitação, resultando em maior severidade de lesão. MACHADO et al. (2000); ALVES et al. (2002); MARXEN et al. (2004) e BARREIRA (2005) relataram que lesões induzidas com diferentes doses de colagenase (1,25mg, 2,5mg) apresentam padronização

Tabela 1 - Médias dos escores do aumento de volume e grau de claudicação e valores do desvio padrão e dos TFDS dos membros torácicos de seis equinos do grupo G1 (1,25mg de colagenase) e seis equinos do grupo G2 (2,50mg de colagenase) nos momentos após a aplicação de colagenase intratendínea para a indução experimental de tendinite

	Aumento de volume*				Grau de claudicação**				
	d7	d14	d21	d28	G1	d7	d14	d21	d28
G1	5 ± 0	2 ± 0,64	3 ± 0,45	2,1 ± 0,5	G1	2,6 ± 0,5	1,6 ± 0,4	3 ± 0,9	1,5 ± 0,5
G2	3 ± 0,5	2 ± 0,5	1 ± 0,9	1 ± 0	G2	2 ± 0,6	1 ± 0,7	0,16 ± 0,4	0

D7 – 7<sup>o</sup> dia após a aplicação de colagenase;

D14 -14<sup>o</sup> dia após a aplicação de colagenase;

D21 - 21<sup>o</sup> dia após a aplicação de colagenase;

D28 - 28<sup>o</sup> dia após a aplicação de colagenase.

\*Aumento de volume classificado em escore de 0 a 5:

0 = sem aumento de volume;

1 = discreto aumento de volume;

2 = aumento de volume evidente;

3 = moderado aumento de volume;

4 = severo aumento de volume;

5 = aumento de volume grave

\*\*Graus de claudicação segundo STASHAK (2002):

I = claudicação não observada a passo, mas reconhecível ao trote;

II = claudicação notada ao passo e evidente ao trote;

III = claudicação evidente ao passo e ao trote;

IV = claudicação que quase não suporta peso algum no membro;

V = impotência funcional do membro ou decúbito.

desde o sétimo dia até o vigésimo dia após a aplicação da enzima.

Houve diferença significativa para ecogenicidade nas quatro semanas de avaliação ( $P < 0,05$ ). Na primeira semana, G1 apresentou ecogenicidade 38,5% menor do que G2. Na segunda semana, não houve diferença significativa entre G1 e G2. Para a terceira e a quarta semana, G1 apresentou maior ecogenicidade do que G2 (27% e 44,1%, respectivamente). Os resultados demonstrados por G2 correlacionam-se com os resultados apresentados na literatura consultada, os quais indicam que a

colagenase tem maior ação até os 20 primeiros dias, e a remissão dos sinais clínicos da fase aguda acontece a partir deste período, o G1, ao contrário de G2, apresentou lesões progressivas (Tabela 2).

Observa-se que G1 apresentou um percentual de área lesada menor que G2 nas duas primeiras semanas do experimento (Tabela 3). O G2 apresentou lesões com percentual de área lesada semelhantes durante as quatro semanas. A dose de 1,25mg provocou 19,2% de lesão a menos que a dose de 2,5mg, independente da semana ( $P < 0,01$ ). Houve diferença significativa entre G1 e G2 ( $P < 0,01$ ) no

Tabela 2 - Médias dos escores da ecogenicidade das lesões\* e valores do desvio padrão e dos TFDS dos membros torácicos de seis equinos do grupo G1 (1,25mg de colagenase) e seis equinos do grupo G2 (2,50mg de colagenase) nos momentos após a aplicação de colagenase intratendínea para a indução experimental de tendinite.

	d7	d14	d21	d28
G1	2,0 ± 0,70 Bb	2,7 ± 0,4 Aba	3,1 ± 0,4 Aa	2,8 ± 0,5 a
G2	3,3 ± 0,5 AA	2,8 ± 0,3 Aba	2,3 ± 0,3 BCb	1,6 ± 0,2 Cb

Médias seguidas pela mesma letra maiúscula na linha e minúscula na coluna não diferem estatisticamente entre si pelo Teste de Tukey em nível de 5% de probabilidade.

D7 – 7<sup>o</sup> dia após a aplicação de colagenase;

D14 -14<sup>o</sup> dia após a aplicação de colagenase;

D21 - 21<sup>o</sup> dia após a aplicação de colagenase;

D28 - 28<sup>o</sup> dia após a aplicação de colagenase.

\*Escore da ecogenicidade da lesão:

0 = ecóico; 1 = predomínio ecóico;

2 = 50% ecóico e 50% anecóico;

3 = predomínio anecóico;

4 =totalmente anecóico.

Tabela 3 - Médias dos percentuais de área lesada\* e valores do desvio padrão e dos TFDS dos membros torácicos de seis equínos do grupo G1 (1,25mg de colagenase) e seis equínos do grupo G2 (2,50mg de colagenase) nos momentos após a aplicação de colagenase intratendínea para a indução experimental de tendinite.

	d7	d14	d21	d28
G1	11,42 ± 2,24 Bb	13,25 ± 2,58 Bb	29,08 ± 6,70 Aa	34,17 ± 7,70 Aa
G2	27,92 ± 7,58 Aba	32,25 ± 3,65 Aa	28,25 ± 2,71 Aa	20,33 ± 3,76 Bb

Médias seguidas pela mesma letra maiúscula na linha e minúscula na coluna não diferem estatisticamente entre si pelo Teste de Tukey em nível de 5% de probabilidade

D7 - 7<sup>o</sup> dia após a aplicação de colagenase;

D14 - 14<sup>o</sup> dia após a aplicação de colagenase;

D21 - 21<sup>o</sup> dia após a aplicação de colagenase;

D28 - 28<sup>o</sup> dia após a aplicação de colagenase.

\*Percentual de área lesada = (área da lesão/área total do tendão) x 100.

decorrer do experimento. Para G1, houve menor porcentagem de área lesada na primeira e na segunda semana em comparação ao G2. Além disso, G2 apresentou 59,1% a mais de área lesada nas duas primeiras semanas em relação a G1. Na terceira semana, não houve diferença significativa entre as doses e na quarta semana a porcentagem de área lesada foi 40,5% maior quando foi utilizada a dose de 1,25mg.

O G1 manteve lesões difusas e progressivas até a terceira semana de experimento, o que não torna prático o acompanhamento ultra-sonográfico para o emprego de estudos de cicatrização tendínea. O G2, por sua vez, apresentou lesões com rápido decréscimo de ecogenicidade e um quase constante percentual de área lesada, possibilitando melhor correlação com os aspectos clínicos e experimentais. (ALVES et al., 2002; MARXEN et al., 2004; BARREIRA, 2005). Inferimos que a resposta alterada de G1 em relação ao desenvolvimento das lesões tendíneas e a G2 se deve à maior mobilidade dos animais desse grupo; decorrente de menor lesão inicial e da menor dose aplicada, resultando em lesões ainda severas ao final do experimento.

A severidade da lesão na primeira semana foi significativamente diferente ao serem comparadas as duas doses. O G1 apresentou lesões menos severas que G2 para a primeira e a segunda semana. Na terceira e na quarta semana, G1 apresentou lesões mais severas que G2 (Tabela 4).

Na terceira semana, G1 apresentou remissão da resposta inflamatória local, porém evolução progressiva das lesões nas imagens ultra-sonográficas, resultando em percentual de redução da lesão igual a zero para todas as semanas. O G2 apresentou uma média do percentual de redução dos membros torácicos de 13,90% na terceira semana e de 28,60% na quarta semana, demonstrando diferença em relação ao G1. MARXEN et al. (2004) relataram que os animais apresentaram maior severidade de lesão entre o sétimo e o vigésimo terceiro dia após indução. A partir da segunda semana após a injeção de colagenase as lesões tendem a reduzir de gravidade e apresentar áreas cicatriciais com fibras colágenas pouco organizadas e espessamento de bainha tendínea. Esses dados foram compatíveis com G2, e o G1 apresentou lesões extensas, anecóicas ou hipocóicas até o final do experimento (MACHADO et al., 2000; ALVES et al., 2002; BARREIRA, 2005).

Tabela 4 - Médias dos escores dos graus de severidade das lesões\* e valores do desvio padrão e dos TFDS dos membros torácicos de seis equínos do grupo G1 (1,25mg de colagenase) e seis equínos do grupo G2 (2,50mg de colagenase) nos momentos após a aplicação de colagenase intratendínea para a indução experimental de tendinite.

	d7	d14	d21	d28
G1	3,10 ± 1,14 Bb	4,30 ± 0,71 Bb	6,10 ± 1,09 Aa	6,60 ± 0,95 Aa
G2	6,50 ± 1,24 Aa	5,90 ± 0,50 Aba	4,50 ± 0,56 Bb	2,80 ± 0,52 Cb

Médias seguidas pela mesma letra maiúscula na linha e minúscula na coluna não diferem estatisticamente entre si pelo Teste de Tukey em nível de 5% de probabilidade

D7 - 7<sup>o</sup> dia após a aplicação de colagenase;

D14 - 14<sup>o</sup> dia após a aplicação de colagenase;

D21 - 21<sup>o</sup> dia após a aplicação de colagenase;

D28 - 28<sup>o</sup> dia após a aplicação de colagenase.

\*Grau de severidade da lesão: expresso pela relação entre a ecogenicidade e o percentual de área da lesão, em escala de 0 a 10.

## CONCLUSÕES

Conclui-se que a ultra-sonografia apresentou vantagens por ser um método não-invasivo de estudo e possibilitar uma avaliação estrutural mais precisa, complementando o exame físico. Para o estudo de tratamentos e lesões do TFDS, o protocolo de 2,5mg de colagenase (G2)   o mais adequado para indução de tendinite, já que o G2 apresentou resultados mais condizentes comparados aos casos clínicos.

## AGRADECIMENTOS

  Funda o de Amparo   Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pela bolsa de Inicia o Científica concedida, processo n  04155192R.

## FONTES DE AQUISIÇÃO

- a - Colagenase tipo 1 C-0130 - Sigma Pharmaceutical, EUA.
- b - SSD 900 marca ALOKA - Berger, Brasil.
- c - Impressora térmica UP8 - Sony, Brasil.
- d - Sedazine – Fort Dodge Saúde Animal, Brasil.
- e - Xylestesin 2% - Cristália, Brasil.
- f - Agulha descartável - Becton, Dickinson and Company, Brasil.

## COMIT  DE ÉTICA E BIOSSEGURANÇ A

O presente estudo foi aprovado pela Câmara de  tica em Experimenta o Animal da FMVZ-UNESP de acordo com os princípios  ticos na Experimenta o Animal (COBEA), protocolo número 005/2005 – CEEA.

## REFERÊNCIAS

- ALVES, A.L.G. et al. Ultra-sonografia do aparelho locomotor dos equinos - diagnóstico. **Comunica o Científica Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da USP, São Paulo**, v.17, n.1/2, p.57-63, 1993.
- ALVES, A.L.G. **Influência da beta-aminopropionitrila associada   atividade física na repara o tendínea de equinos após agressão pela colagenase. Análise ultra-sonográfica e morfológica**. 1998. 92f. Tese (Doutorado em Patologia) – Faculdade de Medicina Veterinária e zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP.
- ALVES, A.L.G. et al. Effects of beta-aminopropionitrile fumarate and exercise on equine tendon healing: gross and histological aspects. **Journal of Equine Veterinary Science**, Wildomar, v.21, n.7, p.335-340, 2001a. Disponível em: [http://www.sciencedirect.com/science?\\_ob=ArticleURL&\\_udi=B75GX-4HGNM20-B&\\_user=687358&\\_rdoc=1&\\_fmt=&\\_orig=search&\\_sort=d&view=c&\\_acct=C000037899&\\_version=1&\\_urlVersion=0&\\_userid=687358&md5=75abd469a6cdf5ae551ed8e16780a6c1](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B75GX-4HGNM20-B&_user=687358&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sort=d&view=c&_acct=C000037899&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687358&md5=75abd469a6cdf5ae551ed8e16780a6c1). Doi: 10.1016/S0737-0806(01)70076-7.
- ALVES, A.L.G. et. al. Influ ncia do fumarato de beta-aminopropionitrila associado ao exerc cio na cicatriza o tendínea equina–avalia o clínica e ultra-sonográfica. **Revista de Educa o Continuada do CRMV-SP**, São Paulo, v. 4, n.1, p.19-27, 2001b.
- ALVES, A.L.G., et al. Tendon splitting surgical treatment on experimental equine acute tendonitis. **Archives of Veterinary Science**, Curitiba. v.7, n.2, p.45-51, 2002.
- BARREIRA, A.P.B. **Implante autólogo de células mesenquimais no tratamento de tendinites induzidas em equinos: avalia o clínica, ultra-sonográfica, histopatológica e imunoistoquímica**. 2005. 86f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP.
- CREVIER-DENOIX, N. et al. Correlations between mean echogenicity and material properties of normal and disease equine superficial digital flexor tendons: an in vitro segmental approach. **Journal of Biomechanics**, New York, v.38, n.11, p.2212-2220, 2005. Disponível em: [http://www.sciencedirect.com/science?\\_ob=ArticleURL&\\_udi=B6T82-4DVBFHG-4&\\_user=687358&\\_rdoc=1&\\_fmt=&\\_orig=search&\\_sort=d&view=c&\\_acct=C000037899&\\_version=1&\\_urlVersion=0&\\_userid=687358&md5=71173edd36eb162582e44931fa0edfcb](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T82-4DVBFHG-4&_user=687358&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sort=d&view=c&_acct=C000037899&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687358&md5=71173edd36eb162582e44931fa0edfcb). Doi: 10.1016/j.jbiomech.2004.09.026.
- DOWLING, B.A. et al. Mechanical and functional properties of the equine superficial digital flexor tendon. **Veterinary Journal**, London. v.170, n. p.184-192, 2005. Disponível em: [http://www.sciencedirect.com/science?\\_ob=ArticleURL&\\_udi=B6WXXN-4CMJCKS-2&\\_user=687358&\\_rdoc=1&\\_fmt=&\\_orig=search&\\_sort=d&view=c&\\_acct=C000037899&\\_version=1&\\_urlVersion=0&\\_userid=687358&md5=5b3a7d3bf3518d0bae8904f7fd4a3a7c](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6WXXN-4CMJCKS-2&_user=687358&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sort=d&view=c&_acct=C000037899&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687358&md5=5b3a7d3bf3518d0bae8904f7fd4a3a7c). Doi: 10.1016/j.tvjl.2004.03.021.
- FERRARO, G.C. et al. Morphological study of equine flexor tendons. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, S o Paulo. v.40, n.2, p.117-125, 2003
- FOLAND J.W. et al. Effect of sodium hyaluronate in collagenase induced superficial digital flexor tendonitis in horses. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago. v.53, n.12, p.2371-2376, 1992.
- GENOVESE, R. et al. Quantitative sonographic assessment in the clinical management of superficial digital flexor injuries in Thoroughbred racehorses. In: AMERICAN ASSOCIATION OF EQUINE PRACTITIONERS ANNUAL CONVENTION, 43., 1997, Arizona. **Proceedings...** Lexington, KY, AAEP, 1997. p.285-290.
- GENOVESE, R. et al. Clinical experience with quantitative analysis of superficial digital flexor tendon injuries in thoroughbred and standarbred racehorses. **Veterinary Clinics of North America - Equine Practice**, Philadelphia. v.6, n.1, p129-145, 1990.
- GILLIS, C. Soft tissue injuries: tendonitis and desmitis. In: HINCHCLIFF, K.W. et al. **Equine sports medicine and surgery**. Philadelphia: Saunders, 2004. p. 412-432.
- GOODSHIP, A.E. et al. The pathophysiology and repair of tendon and ligament injury. **Veterinary Clinics of North America - Equine Practice**, Philadelphia. v.10, n.2, p.322-349, 1994.

- HENRY, G.A. et al. Ultrasonographic evaluation of iatrogenic injuries of the accessory (carpal check) ligament and superficial digital flexor tendon. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, Raleigh. v.27, n.5, p.132-140, 1986.
- MACHADO, M.V.M. et al. Effects of laser therapy on experimental tendonitis in horses: ultrasonographic and histologic study. **Archives of Veterinary Science**, Curitiba. v.5, p.111-115, 2000.
- MARR, C.M. et al. Ultrasonographic and histopathological findings in equine superficial digital flexor tendon injury. **Equine Veterinary Journal**, London. v.25, n.1, p.23-29, 1993.
- MARXEN, S. et al. Intralesional polysulphated glycosaminoglycan as treatment of equine collagenase induced tendonitis: clinical, ultrasonographic and histopathologic evaluation. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte. v.56, n.6, p.701-708, 2004. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-09352004000600002&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-09352004000600002&lng=en&nrm=iso&tlng=en). Doi: 10.1590/S0102-09352004000600002.
- REEF V. B. **Equine diagnostic ultrasound**. Pennsylvania: Saunders, 1998. 560p.
- SPURLOCK, G. H. et al. Ultrasonographic gross, and histologic evaluation of a tendonitis disease model in the horse. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, Raleigh. v.30, n.3, p.184-188, 1989
- STASHAK, T. S. **Adam's lameness in horse**. 4.ed. São Paulo: Roca, 2002. 906p.
- WILSON, J.H. et al. Equine soft tissue injuries associated with racing: Descriptive statistics from American racetracks. In: DUBAI INTERNATIONAL EQUINE SIMPOSIUM. 1996, Dubai. **Proceedings** .. Dubai: Neyenesch Printers, 1996. p.1-21.