Patologias do sistema nervoso estudadas no cavalo Lusitano

Inês Isabel Abreu Ramos e Cristina Castillo Rodríguez[1]

[1]Departamento de Patoloxía Animal, Facultad de Veterinaria de Lugo, Universidad de Santiago de Compostela, Espanha

1. INTRODUÇÃO

A raça equina Puro Sangue Lusitano (PSL) é uma raça autóctone portuguesa com mais de 200 anos de história. Estes cavalos foram seleccionados genéticamente até criar um animal elástico, com uma excelente qualidade de andamentos e um carácter nobre e generoso. É actualmente utilizado em várias disciplinas equestres, como Dressage, Equitação de Trabalho, Tourada e Arte Equestre. Os animais são criados principalmente em Portugal, embora seja uma raça em expansão, com cada vez mais criadores noutros países, como o Brasil e a Espanha.

Existe um amplo leque de patologías nervosas identificadas e investigadas nos cavalos. As 3 condições neurológicas mais frequentemente observadas nos cavalos americanos são a mielencefalite protozoária equina (MPE), a mielopatia estenótica vertebral cervical (MEVC) e a mielencefalopatia degenerativa equina (MDE); para além da mielencefalopatia provocada pelo herpesvírus de tipo 1 (EHV-1) equina - uma doença infecciosa, altamente contagiosa e de muita importância em eventos desportivos e grandes explorações equinas (Carr & Maher, 2014; Bedenice & Johnson, 2018, 2022).

As doenças neurológicas equinas podem ser confundidas com alguma patologia ortopédica já que os animais mostram, muitas vezes, uma diminuição do seu desempenho desportivo. Por esse motivo, o conhecimento do historial médico completo do cavalo, juntamente com um exame clínico exaustivo, testes de diagnóstico e a sua interpretação apropriada, constituem condições essenciais para garantir um diagnóstico preciso (Bedenice & Johnson, 2018, 2022).

Atualmemte, existem duas patologias nervosas estudadas no cavalo Lusitano: a mieloencefalopatia degenerativa equina, identificada numa coudelaria americana (Finno *et al.,* 2011), e um estudo retrospetivo sobre a doença do neurónio motor equino (Felício Luis, 2014), que serão aprofundadas neste artigo.

2. MIELOENCEFALOPATIA DEGENERATIVA EQUINA (MDE)

Num estudo de Finno *et al.* (2011), foi investigado um grupo de 15 cavalos Puro Sangue Lusitano (PSL) com um historial de doenças neurológicas numa exploração equina estadounidense. Destes, 6 foram classificados como neurologicamente afetados e mostraram ataxia e paresia. Foi observado um reflexo de ameaça inconsistente em 4 destes 6 cavalos. Foram igualmente realizados, exames oftalmológicos, electroencefalogramas, biópsias de músculos e nervos periféricos e inspecção *post-mortem* em 3 dos 6 animais. Todos estes exames mostravam resultados aparentemente normais, excepto a necropsia na qual foram encontradas degeneração neuroaxonal grave, bilateral e simétrica, perda axonal e desmielinização também bilateral e simétrica em algumas áreas da medula espinal. Todos os animais tinham baixas concentrações séricas de vitamina E (<1,5 ppm). Finno *et al.* (2011), com base nestes resultados, definiram a mieloencefalopatia degenerativa equina (MDE) como o diagnóstico definitivo.

Sabia-se também, que em 2007 o proprietário da exploração não comunicou qualquer demonstração de doença neurológica nos poldros de 6-12 meses de idade. Contudo, em 2008, a estratégia de criação foi alterada e foi utilizado um garanhão diferente. Nesse mesmo ano, 1 dos 2 poldros nascidos parecia ter uma doença neurológica aos 6 meses de idade. Baseados neste facto, Finno *et al.* (2011) decidiram realizar uma análise de pedigree, tendo descoberto que 2 dos casos mais graves eram descendentes deste novo garanhão.

2.1. Etiologia e epidemiologia

A mieloencefalopatia degenerativa equina (MDE) é uma doença neurodegenerativa caracterizada pelo desenvolvimento de ataxia no início da vida (Aleman *et al.,* 2011). É considerada a forma mais severa e avançada da distrofia neuroaxonal equina e estudou-se em várias raças, como os cavalos Puro Sangue Ingleses (PSI) (Ghosh *et al.,* 2022), PSL (Finno *et al.,* 2011), Quartos de Milha (Finno *et al.,* 2013), Appaloosas (Blythe *et al.,* 1991), Morgans (Beech e Haskins, 1987) e Standardbreds (Mayhew *et al.,* 1987).

Embora a principal suspeita seja tratar-se de uma patologia herdada, a base genética da MDE permanece desconhecida. Pensa-se que esteja relacionada com um modo de herança autossómico dominante, mas serão necessários mais estudos para fundamentar esta hipótese (Finno *et al.,* 2013; Finno *et al.,* 2011; Blythe *et al.,* 1991; Mayhew *et al.,* 1987). E, embora se suspeite de uma etiologia genética comum a todas as raças, a possibilidade de mecanismos genéticos diferentes serem responsáveis por esta doença em diferentes raças de cavalos não pode ser excluída (Finno *et al.,* 2011). Embora esta doença tenha sido encontrada tanto em cavalos PSL como em Quartos de Milha, os marcadores de micro-satélite, proteinas e grupos sanguíneos destas

2 raças indicam que formam parte de duas linhas distintas: os cavalos PSL agrupam-se com os cavalos de Pura Raça Espanhola (PRE) (raças ibéricas), enquanto que os Quartos de Milha agrupam-se com cavalos de PSI, Holsteiners, Hanoverianos e os Quartos de Milha irlandeses (Luis *et al.,* 2007).

Recentemente, Ghosh *et al.* (2022) investigaram um poldro PSI eutanaziado aos 5 meses de idade devido a episódios de ataxia. A análise cromossómica deste animal revelou uma trissomia no cromossoma 26 e o exame histopatológico uma degeneração axonal no tronco cerebral e na medula espinal, sugestiva de MDE. Com base nestas descobertas, Ghosh *et al.* (2022) concluíram que a contribuição das anomalias cromossómicas no desenvolvimento desta patologia deve ser considerada.

Além disso, foi também observada uma associação da MDE com uma deficiência de vitamina E (Finno *et al.,* 2011; Mayhew *et al.,* 1987). As primeiras investigações executadas sobre esta patologia descobriram que os poldros criados em pastagens estavam "protegidos" contra o desenvolvimento desta doença (Dill *et al.,* 1990). Assim sendo, foi proposto que esta proteção se devia ao aumento da ingestão da vitamina em questão, já que as pastagens têm uma concentração de 45-400 IU de vitamina E por cada kilograma de matéria seca (McDowell, 1989). Esta hipótese apoia-se também em estudos de suplementação com vitamina E, que mostraram uma diminuição na incidência da doença em populações suscetíveis, sempre que se procedia à suplementação (Mayhew *et al.,* 1987).

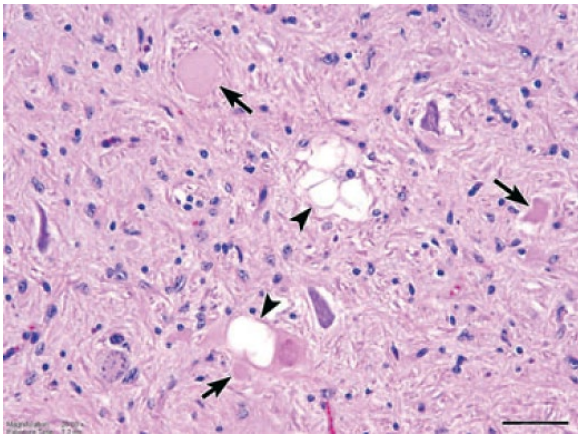
Uma vez que muitos dos cavalos com problemas neurológicos são eutanaziados sem uma avaliação *post-mortem* exaustiva, é impossível conhecer a verdadeira prevalência da MDE, sendo o estudo desta doença também dificultado pelos ambientes em que os poldros são criados (Burns & Finno, 2018).

2.2. Fisiopatología

As características histopatológicas da MDE incluem perda axonal e desmielinização secundária do tronco cerebral e dos neurónios da medula espinal (Aleman *et al.,* 2011).

Na histopatologia de um dos cavalos PSL mais gravemente afectados, Finno *et al.* (2011) encontraram neurónios vacuolizados, degenerados e necróticos (*Figura 1*, pontas de flechas), e também esferoides axonais distróficos (*Figura 1,* setas), bem como muitos neurónios atrofiados, astrogliose reactiva ligeira e microgliose.

Figura 1. Estudo histopatológico de um cavalo PSL gravemente afectado (Fonte: Finno *et al.,* 2011).



2.3. Diagnóstico

Os sinais clínicos surgem progressiva e lentamente e podem evoluir até o animal atingir 2 anos de idade (Burns & Finno, 2018). Estes podem incluir ataxia simétrica, espasticidade, incapacidade de girar sobre um ângulo fechado e de recuar, podendo o animal cair facilmente ao pressionar ligeiramente sobre o garrote ou sobre a tuberosidade coxal (Nout & Jeffcott, 2013).

Para excluir outras patologias neurológicas e neuromusculares, Nout & Jeffcott (2013) recomendam a realização de testes complementares, tais como a extracção de sangue para medir a vitamina E plasmática (teria uma concentração baixa em caso de MDE), a extracção de líquido cefalorraquidiano (deve mostrar resultados normais/fisiológicos em caso de MDE) e a realização de uma radiografia simples e de contraste da coluna cervical para excluir uma mielopatia estenótica cervical (também conhecida como Síndrome de Woblers). A MDE pode provocar uma ausência de reflexo toracolaríngeo (ou reflexo laríngeo adutor) (Nout & Jeffcott, 2013).

Além disso, Finno *et al.* (2011) afirmam que o diagnóstico definitivo de MDE requer uma avaliação histopatológica da medula espinal e do tronco cerebral. Os autores consideram que a doença pode estar subdiagnosticada na Medicina Equina já que não há um teste diagnóstico *ante-mortem* conclusivo e muitos cavalos que falecem por problemas neurológicos não são submetidos a uma avaliação histopatológica completa para identificar lesões compatíveis com a MDE (Finno *et al.,* 2011).

2.4. Tratamento e prevenção

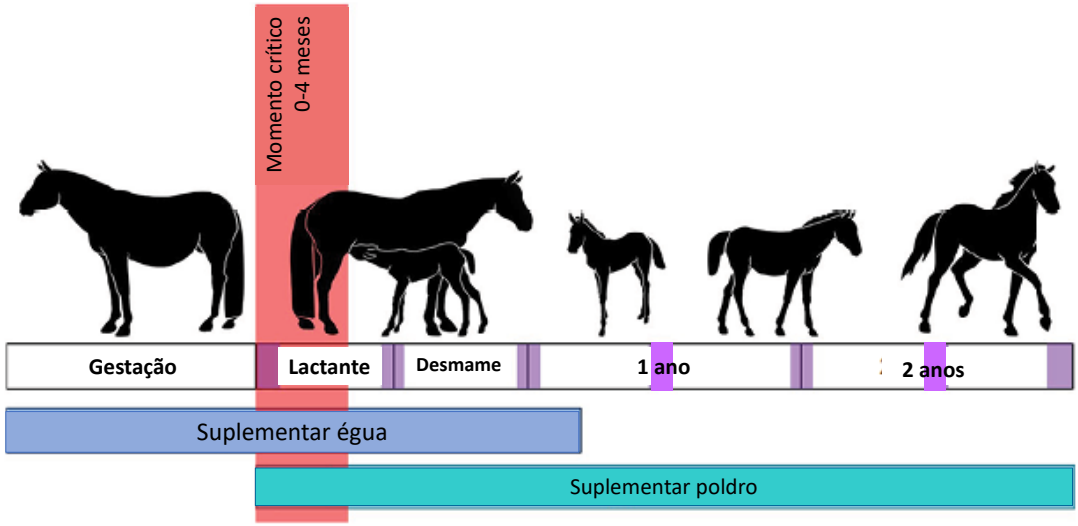
Os sinais clínicos são irreversíveis e não há tratamento eficaz (Nout & Jeffcott, 2013). De acordo com Burns e Finno (2018), quando a ataxia é já evidente, a adminitração de α-tocoferol (vitamina E) não irá melhorar as deficiências neurológicas. Os mesmos autores também afirmam

que a progressão da doença só pode ser travada pela suplementação com essa vitamina, mas a ataxia proprioceptiva global permanecerá.

Actualmente, a melhor maneira de prevenir a MDE é manter as éguas prenhas, os poldros (tanto na fase de aleitamento como na fase de desmame) e os cavalos de 1 a 2 anos de idade em pastagens verdes. Esta prática assegura uma ingestão adequada de vitamina E, que os protegerá contra a neurodegeneração do sistema nervoso central (SNC) em desenvolvimento. Se não existirem pastagens adequadas, devem ser seguidas as práticas indicadas na *Figura 2*.

Nos estudos de desenvolvimento neonatal de Finno *et al.* (2015), observou-se que os sinais clínicos podem surgir entre o primeiro e o segundo mês de vida. Para realizar uma detecção precoce da doença e proporcionar-lhes um melhor tratamento, os poldros devem ser submetidos a um exame neurológico completo no primeiro e sexto meses de idade, e posteriormente de 6 em 6 meses até completarem 2 anos (*Figura 2*, representado com riscas roxas). Nos primeiros 4 meses de vida, o nível de α-tocoferol (vitamina E) sérico do poldro também deve ser avaliado. Estes primeiros meses são o momento crítico e único em que os poldros progredirão com uma função neurológica normal ou, pelo contrario, desenvolverão MDE (intervalo de referência >2 µg/mL) (*Figura 2*, coluna vermelha) (Finno *et al.,* 2015).

Figura 2. Cronologia da suplementação da égua e do poldro suscetível (Adaptado de Burns & Finno, 2018)



3. DOENÇA DO NEURÓNIO MOTOR EQUINO (DNME)

No estudo retrospectivo de Felício Luis (2014), analizaram-se 8 cavalos de raça Lusitana, da mesma coudelaria, com sinais clínicos compatíveis com a Doença do Neurónio Motor Equino (DNME). Quando se iniciou o estudo, todos estavam em regime de estabulação e eram alimentados com palha de baixa qualidade à discrição e alimento composto suplementado com vitamina E sintética. Porém, antes de serem encerrados em boxes, os cavalos permaneciam no campo com acesso a pastagem e alimento composto. Esta situação corrobora o que se te tem vindo a observar noutros casos de DNME reportados, nos quais se relaciona a falta de acesso a pastagem verde com a patologia (Mohammed *et al.,* 2007; Furr & Reed, 2008; Reed *et al.,* 2010).

Os animais desta amostra aprensentavam sinais clínicos como perda de peso embora mantivessem um apetite normal ou inclusive aumentado, letargia e leve ataxia das extremidades posteriores. Quando estavam em estação, os cavalos tinham postura de "base estreita" (ou seja, aproximavam/concentravam as extremidades anteriores e posteriores), alternavam frequentemente a distribuição do seu peso entre os membros pélvicos, agachavam a cabeça ao nível dos ombros e também tinham problemas de mastigação (*Figura 3*). Mais tarde, alguns destes cavalos pioraram ao evidenciar elevação da cauda, descoordenação motora e tremores. No que se refere aos andamentos, no galope observou-se um defeito na dissociação das extremidades posteriores que causava um movimento conhecido por "galope de coelho" (*Figura 4*). O quadro clínico destes doentes mostrou ser compatível com a DNME.

Figura 3. Cavalo lusitano onde se pode observar as perdas de peso e de massa muscular e a cabeça ao nível dos ombros (Fonte: Felício Luis, 2014)

Figura 4. Cavalo lusitano a galopar com as suas extremidades posteriores em simultâneo (conhecido por "galope de coelho") e com a cauda elevada (Fonte: Felício Luis, 2014)

Por outro lado, os individuos estudados só obtinham vitamina E do alimento composto que consumiam. A quantidade desta vitamina no suplemento seria insuficiente para prevenir a sua carência e posterior desenvolvimento de DNME (Divers *et al.,* 2006). Para além disto, a vitamina E adicionada era sintética, tendo uma atividade biológica e propriedades antioxidantes menos potentes que a de origen natural (Pagan, 2009; Finno & Valberg, 2012).

3.1. Etiología e epidemiologia

A DNME é uma patologia neurodegenerativa que afeta os neurónios motores da medula espinal e do tronco encefálico (Lorenz *et al.,* 2011, p.191; Divers *et al.,* 1994; Cummings *et al.,* 1990).

Segundo Nout & Jeffcott (2013), a doença foi registada pela primeira vez nos anos 80-90, com uma maior prevalência no nordeste dos EUA e Canadá. Também foram registados vários casos na América do Sul, Japão e Europa. Os cavalos Quarto de Milha são os mais estudados e o risco de padecer a DNME aumenta com a idade, com um pico aos 16 anos, seguido de um declínio no número de casos (Carr y Maher, 2014, p. 509; Mohammed *et al.,* 1993)

A etiologia exacta da DNME é desconhecida, embora se pense que uma deficiência de vitamina E tenha um papel importante no desenvolvimento desta patologia. Os estudos epidemiológicos realizados, identificaram como fatores de risco: a raça, a região de residência, o alojamento em cercados de terra ou estabulação sem acesso a pastagens verdes, o tempo permanecido em certas instalações, a alimentação com dietas granuladas, feno de erva, e a falta de suplemento de vitamina E e selénio como factores de risco (Carr y Maher, 2014, p. 509; de La Rue-Domenechm *et al.,* 1997; Divers *et al.,* 1994). Porém, a dieta e o alojamento por si sós não são suficientes para causar a DNME, uma vez que muitos cavalos não afectados pela patologia

são alojados e alimentados da mesma maneira que os indivíduos afectados (Carr y Maher, 2014, p. 510; McGorum *et al.,* 2006).

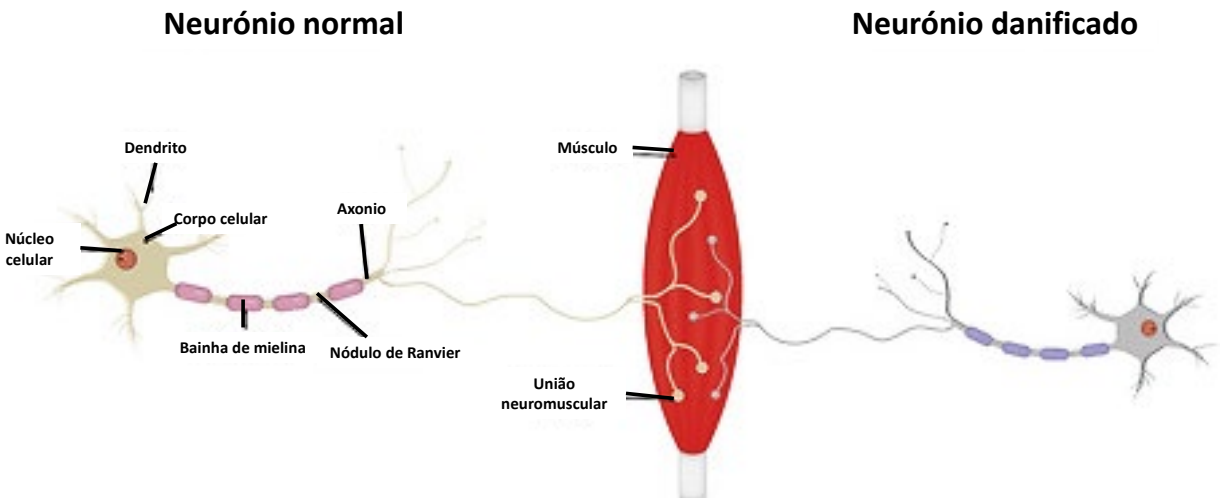
Os sinais clínicos devem-se fundamentalmente à degeneração dos neurónios motores somáticos, pelo que as principais queixas dos proprietários são letargia, perda de peso, alternância constante da distribuição do peso pelos membros posteriores, atrofia muscular (principalmente dos músculos antigravitacionais, como os triceps, glúteos e quadriceps) e tremores. Quando está de pé, nota-se que o animal está desconfortável, posiciona os seus membros colocados inadequadamente debaixo do tronco (concentração das extremidades), transpira excessivamente, e mantém a cabeça e pescoço numa posição mais baixa que a altura dos ombros (Carr y Maher, 2014, p. 510).

3.2. Fisiopatología

A atrofia muscular é causada pela denervação característica da patologia e pela fibrose dos músculos afectados (de Lahunta *et al.,* 2021, p. 102).

A DNME afeta principalmente aos neurónios eferentes somatomotores que inervam os músculos posturais antigravitacionais (*Figura 5*). Acredita-se que a degeneração destes neurónios, resulta do stress oxidativo criado por um desequilíbrio entre os pró- e antioxidantes, sendo o mais significativo destes a deficiência alimentar da vitamina E antioxidante (de Lahunta *et al.,* 2021, p. 102).

Figura 5. Representação gráfica da doença do neurónio motor.



Não há nenhuma anomalia genética reconhecida no genoma equídeo para explicar estes baixos níveis. Além disso, verificam-se níveis aumentados de cobre no sistema nervoso e de ferro

no fígado e no tártaro dentário visível nos dentes incisivos do cavalo. Tanto o cobre como o ferro, são catalisadores prooxidantes e podem contribuir para o stress oxidativo neuronal (de Lahunta *et al.,* 2021, p. 102).

Podem existir outros componentes da patogénese desta doença, mas todos os estudos apoiam fortemente a deficiência de vitamina E como a causa mais significativa. Para reforçar esta ideia, verificou-se que cavalos adultos clinicamente normais que apresentam baixos níveis séricos de vitamina E desenvolvem os mesmos sinais clínicos e lesões características da DNME quando mantidos com uma dieta deficiente em vitamina E durante cerca de 2 anos (de Lahunta *et al.,* 2021, p. 102).

3.3. Diagnóstico

A observação de que os cavalos afectados "sentem-se melhor a andar do que ao estar parados" é uma orientação muito fiável para separar esta doença de praticamente todas as outras doenças da medula espinal. Assim sendo, quando estes regressam às suas baias, começam imediatamente a circular para se deitarem. Uma vez deitados, parecem estar mais confortáveis e comerão assim que lhes for oferecida a ração. Quando não estão a alimentar-se, descansam frequentemente o queixo no chão para suportar o peso da cabeça e do pescoço. Todos estes sinais clínicos estão relacionados com um aumento do esforço para suportar o peso devido à perda dos neurónios dos músculos posturais .

Ocasionalmente, se um cavalo apresenta um início muito agudo da doença, esta poderá ser confundida com casos de botulismo ou de rabdomiólise (de Lahunta *et al.,* 2021, p. 102). Para o botulismo, procuram-se ver sinais clínicos como língua e músculos faciais paréticos, disfagia, e hipotonia anal e caudal (de Lahunta *et al.,* 2021, p. 102). No caso da rabdomiólise, observam-se níveis elevados de enzimas musculares séricas.

Existem uma série de procedimentos auxiliares que ajudam a apoiar o diagnóstico de DNME:

1. Os níveis séricos de vitamina E são extremamente baixos.
2. Na maioria dos casos, a biopsia do músculo dorsomedial sacrocaudal da base da cauda revela uma atrofia de denervação neste músculo, composto por um grande número de fibras musculares do tipo 1.
3. Nos cavalos mais afectados, uma biopsia do ramo do nervo acessório espinhal revela uma degeneração walleriana dos processos neuronais e perda dos corpos celulares destes

processos na coluna cinzenta ventral da medula espinal na zona cervical (Jackson *et al.,* 1996).

4. O exame fúndico revela uma descoloração amarelada na retina em cerca de 30% dos cavalos afectados - resultado da acumulação de lipopigmento da retina que ocorre nesta doença (Riis *et al.,* 1999). A degeneração da retina associada pode ser determinada por electrooretinografia, contudo, não foram observadas provas clínicas de qualquer défice visual (Cummings *et al.,* 1995).
   (de Lahunta *et al.,* 2021, p. 102)

3.4. Tratamento e prevenção

O tratamento com suplementos de vitamina E e o acesso a pastagens verdes de boa qualidade, impedirão a progressão da doença, podendo observar-se inclusivamente algumas melhorias. No entanto, não se deve esperar que o cavalo regresse à actividade atlética que apresentaba previamente aos sinais clínicos, porque persistirá algum grau de paresia e atrofia.

Por outro lado, a prevenção da doença assegura-se através do fornecimento de uma boa fonte de vitamina E na dieta. Atualmente a DNME é bastante conhecida na indústria equina, sendo por isso, a suplementação com vitamina E uma prática de criação normal, pelo que a incidência de casos clínicos tem vindo a diminuir significativamente (de Lahunta *et al.,* 2021, p. 102).

4. BIBLIOGRAFIA

1. Aleman, M., Finno, C.J., Higgins, R.J., Puschner, B., Gericota, B., Gohil, K., LeCouteur, R.A. & Madigan, J.E. (2011). Evaluation of epidemiological, clinical, and pathological features of neuroaxonal dystrophy in Quarter Horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 239(6), 823–833.
2. Bedenice, D., & Johnson, A.L. (2018). Neurologic conditions affecting the equine athlete. *Veterinary Clinics of North American: Equine Practice*, 34(2), 277–297.
3. Bedenice, D., & Johnson, A.L. (2022). Neurologic conditions in the sport horse. *Animal Frontiers*, 12(3), 37-44.
4. Beech, J. & Haskins, M. (1987). Genetic studies of neuraxonal dystrophy in the Morgan. *American Journal of Veterinary Research*, 48(1), 109–113.
5. Blythe, L.L., Hultgren, B.D., Craig, A.M., Appell, L.H., Lassen, E.D., Mattson, D.E. & Duffield, D. (1991). Clinical, viral, and genetic evaluation of equine degenerative myeloencephalopathy in a family of Appaloosas. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 198(6), 1005–1013.

6. Burns, E.N. & Finno, C.J. (2018). Equine degenerative myeloencephalopathy: prevalence, impact, and management. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, 9, 63–67.
7. Carr E.A., Maher, O. (2014). Neurologic causes of gait abnormalities in the athletic horse. Em: Hinchcliff KW, Kaneps A, Geor R, ed. *Equine sports medicine and surgery*. 2º ed. St Louis (MO): Elsevier. p. 503–26.
8. Carr, E. A. & Maher, O. (2014). Neurologic causes of gait abnormalities in the athletic horse. Em K. W. Hinchcliff, A. J. Kaneps y R. J. Geor (Eds.), *Equine Sports Medicine and Surgery* (2a ed., p. 503–526). Elsevier.
9. Cummings, J.F., De Lahunta, A., Mohammed, H., Divers, T.J., Summers, B.A., Valentine, B.A. & Jackson, C.A. (1995). Endothelial lipopigment as an indicator of alpha tocopherol deficiency in two equine neurodegenerative diseases, *Acta Neuropathology*, 90, 266-272.
10. Cummings, J.F., deLahunta, A., Fuhrer, L., Valentine, B.A., Cooper, B.J., Summers, B.A., Huxtable, C.R. & Mohammed, H.O. (1990). Equine motor neuron disease: a preliminary report, *Cornell Vet*, 80, 357–379.
11. de La Rúa-Domènech, R., Mohammed, H.O., Cummings, J.F., Divers, T.J., de Lahunta, A. & Summers, B.A. (1997). Intrinsic, management, and nutritional factors associated with equine motor neuron disease. *Journal of the American Veterinary Medicine Association*, 211, 1261–7.
12. de Lahunta, A., Glass, E. y Kent, M. (2021). Lower Motor Neuron. En A. de Lahunta, E. Glass y M. Kent (Eds.), *de Lahunta's Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology* (3ª ed., pp. 106–165). Elsevier.
13. Dill, S.G., Correa, M.T., Erb, H.N., de Lahunta, A., Kallfelz, F.A. e Waldron, C. (1990). Factors associated with the development of equine degenerative myeloencephalopathy. *American Journal of Veterinary Research*, 51(8), 1300–1305.
14. Divers, T. J., Cummings, J. E., de Lahunta, A., Hintz, H. F., & Mohammed, H. O. (2006). Evaluation of the risk of motor neuron disease in horses fed a diet low in vitamin E and high in copper and iron. *American Journal of Veterinary Research,* 67(1), 120–126.
15. Divers, T.J., Mohammed, H.O., Cummings, J.F., Valentine, B.A., De Lahunta, A., Jackson, C.A. & Summers, B.A. (1994). Equine motor neuron disease: findings in 28 horses and proposal of a pathophysiological mechanism for the disease, *Equine Veterinary Journal*, 26(5), 409–415.
16. Felício Luís, J. F., (2014). *Estudo retrospetivo de surto de casos de Doença do Neurónio Motor dos equinos em Portugal.* Dissertação de Mestrado integrado em Medicina Veterinária, Universidade de Lisboa.
17. Finno, C., Higgins, R., Aleman, M., Ofri, R., Hollingsworth, S., Bannasch, D., Reilly, C. & Madigan, J., (2011). Equine Degenerative Myeloencephalopathy in Lusitano Horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 25, 1439–1446.

18. Finno, C.J., & Valberg, S. J. (2012). A Comparative Review of Vitamin E and Associated Equine Disorders. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(6), 1251–1266.
19. Finno, C.J., Estell, K.E., Katzman, S., Winfield, L., Rendahl, A., Textor, J., Bannasch, D.L. & Puschner. B. (2015). Blood and cerebrospinal fluid α-tocopherol and selenium concentrations in neonatal foals with neuroaxonal dystrophy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(6), 1667–1675.
20. Finno, C.J., Famula, T., Aleman, M., Higgins, R.J., Madigan, J.E. & Bannasch, D.L. (2013). Pedigree analysis and exclusion of alpha-tocopherol transfer protein (TTPA) as a candidate gene for neuroaxonal dystrophy in the American Quarter Horse. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(1), 177–185.
21. Finno, C.J., Valberg, S.J., Shivers, J., D'Almeida, E. & Armien, A.G. (2016) Evidence of the primary afferent tracts undergoing neurodegeneration in horses with equine degenerative myeloencephalopathy based on calretinin immunohistochemical localization. *Veterinary Pathology,* 53(1), 77–86.
22. Furr, M. & Reed, S. M. (2008). *Equine neurology*. Ames, Iowa: Blackwell Pub.
23. Ghosh, S., Kjöllerström, J., Metcalfe, L., Reed, S., Juras, R. & Raudsepp, J. (2022). The Second Case of Non-Mosaic Trisomy of Chromosome 26 with Homologous Fusion 26q;26q in the Horse. *Animals (Basel)*, 12(7), 803-814.
24. Jackson, C.A., De Lahunta, A., Cummings, J.F., Divers, T.J., Mohammed, H.O., Valentine, B.A. & Hackett, R.P. (1996). Spinal accessory nerve biopsy as an ante mortem diagnostic test for equine motor neuron disease, *Equine Veterinary Journal*, 28, 215-219.
25. Licka, T.F. (2011). Differentiation of ataxic and orthopedic gait abnormalities in the horse. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 27, 411–6.
26. Lorenz, M. D., Coates, J. R. & Kent, M. (2011). Tetraparesis, Hemiparesis, and Ataxia. Em *Handbook of Veterinary Neurology* (5a ed., p. 162–249). Elsevier.
27. Luis, C., Juras, R., Oom, M.M. & Cothran, E.G. (2007). Genetic diversity and relationships of Portuguese and other horse breeds based on protein and microsatellite loci variation. *Animal Genetics*, 38, 20–27.
28. Mayhew, I.G., Brown, C.M., Stowe, H.D., Trapp, A.L., Derksen, F.J. & Clement, S.F. (1987). Equine degenerative myeloencephalopathy: a vitamin E deficiency that may be familial. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1(1), 45–50.
29. McDowell, L., (1989). *Vitamins in Animal and Human Nutrition*. San Diego, EE. UU.: Academic Press, Inc.
30. McGorum, B.C., Mayhew, I.G., Amory, H., Deprez, P., Gillies, L., Green, K., Mair, T.S., Nollet, H., Wijnberg, I.D. & Hahn, C.N. (2006). Horses on pasture may be affected by equine motor neuron disease. *Equine Veterinary Journal*, 38, 47–51.

31. Mohammed, H. O., Divers, T. J., Summers, B. A., & de Lahunta, A. (2007). Vitamin E deficiency and risk of equine motor neuron disease. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 49(1), 17.
32. Mohammed, H.O., Cummings, J.F., Divers, T.J., Valentine, B.A., De Lahunta, A., Summers, B.A., Farrow, B.R., Trembicki-Graves, K. & Mauskopf, A. (1993). Risk factors associated with equine motor neuron disease: a possible model for human MND. *Neur*, 43, 966–71.
33. Nout, Y. & Jeffcott, L. (2013). Neurology. Em: T. Mair, S. Love, J. Schumacher, R. Smith & G. Frazer, ed., *Equine Medicine, Surgery and Reproduction*., 2º ed. Philadelphia: Saunders Ltd., p. 228.
34. Pagan, J. D. (2009). *Advances in equine nutrition* 4. 4. Nottingham: Nottingham Univ. Press.
35. Reed, S. M., Bayly, W. M., & Sellon, D. C. (2010). *Equine internal medicine*. St. Louis, MO: Saunders/Elsevier.
36. Riis, R.C., Jackson, C., Rebhun, W., Katz, M.L., Loew, E., Summers, B., Cummings, J., De Lahunta, A., Divers, T.J. & Mohammed, H. (1999). Ocular manifestations of equine motor neuron disease, *Equine Veterinary Journal*, 31, 99-110.