

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Faculdade de Veterinária
Programa de Pós-Graduação em Veterinária



Dissertação

Bioquímica sérica de potros sépticos provenientes de éguas com placentite

Luciana Oliveira de Araujo

Pelotas, 2016

Luciana Oliveira de Araujo

Bioquímica sérica de potros sépticos provenientes de éguas com placentite

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Veterinária da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências (área de concentração: Sanidade Animal).

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Wayne Nogueira

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Bruna da Rosa Curcio

Pelotas, 2016

Dados de catalogação na fonte:
Maria Beatriz Vaghetti Vieira – CRB 10/1032
Biblioteca de Ciência & Tecnologia – UFPel

A658b Araujo, Luciana Oliveira de
Bioquímica sérica de potros sépticos provenientes de éguas
com placentite / Luciana Oliveira de Araujo. – 51f.– Dissertação
(Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Veterinária.
Universidade Federal de Pelotas. Faculdade de Veterinária.
Pelotas, 2016. – Orientador Carlos Eduardo Wayne Nogueira; co-
orientador Bruna da Rosa Curcio.

1. Veterinária. 2. Sepse. 3. Neonatologia equina. 4.
Marcadores bioquímicos. 5. Metabolismo. I. Nogueira, Carlos
Eduardo Wayne. II. Curcio, Bruna da Rosa. III. Título.

CDD: 636.1

Luciana Oliveira de Araujo

Bioquímica sérica de potros sépticos provenientes de éguas com placentite

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências, Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas.

Data da Defesa: 17/02/2016

Banca examinadora:

Prof. Dr. Carlos Eduardo Wayne Nogueira (Orientador)
Doutor em Medicina Veterinária pela Universidade Federal de Santa Maria.

Prof.^a Dr.^a Carine Dahl Corcini
Doutora em Biotecnologia pela Universidade Federal de Pelotas.

Prof. Dr. Eduardo Schmitt
Doutor em Ciências pela Universidade Federal de Pelotas.

Prof. Dr. Marcelo de Lima
Doutor em Medicina Veterinária pela Universidade Federal de Santa Maria.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus, pela oportunidade de viver e por me presentear com saúde.

A Universidade Federal de Pelotas (UFPel), pela acolhida e formação.

Ao professor Dr. Carlos Eduardo Wayne Nogueira pela amizade e pelos ensinamentos transmitidos.

A professora Dr.^a Bruna da Rosa Curcio, pela amizade, apoio, conselhos, ensinamentos transmitidos e por horas dedicadas a este trabalho. Obrigada por tudo!

Ao meu noivo Felipe Calgarotto Borba, por todo amor, compreensão e, acima de tudo, pela amizade e incondicional apoio nos bons e maus momentos.

Aos meus pais, Eduardo Barrios de Araujo e Maria de Fátima Oliveira de Araujo, por todo amor e apoio. De nada adiantaria minha caminhada se vocês não tivessem me ensinado os primeiros passos. Agradeço de coração por tudo!

As amigas que encontrei pelo caminho e que foram fundamentais para seguir em frente nesta jornada. Carolina da Fonseca Sapin, Cristine Cioato da Silva, Gabriela Castro da Silva, Letícia da Silva Souza e Verônica La Cruz Bueno. Muito obrigada pela amizade e companheirismo.

Ao Grupo de Ensino Pesquisa e Extensão em Clínica Médica de Equinos (ClinEq), pelo auxílio na realização deste trabalho.

A todos que de alguma forma fizeram parte desta conquista!

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de estudos.

Muito Obrigada!

Resumo

ARAUJO, Luciana Oliveira de. **Bioquímica sérica de potros sépticos provenientes de éguas com placentite**. 2016. 51f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2016.

O desenvolvimento de septicemia neonatal em potros é uma consequência comum da placentite ascendente. A presença de sepse tem sido associada com diversas desordens metabólicas, incluindo desregulação no metabolismo da glicose, do cálcio e do lactato. Entretanto as alterações bioquímicas demonstradas por estes potros logo após o nascimento e a sua relação com a sobrevivência não estão completamente esclarecidas. A utilização de parâmetros bioquímicos mais específicos durante as primeiras horas de vida pode ser útil para a realização de um diagnóstico precoce de sepse e pode auxiliar no estabelecimento de um prognóstico para estes potros. Este trabalho teve por objetivo avaliar os parâmetros bioquímicos de potros nascidos de éguas submetidas à indução experimental de placentite ascendente, durante as primeiras 48h de vida, relacionando estes parâmetros bioquímicos com a presença de sepse e com a sobrevivência destes animais. Foram utilizados 35 potros neste estudo. O grupo controle foi composto por sete potros saudáveis, nascidos de éguas sem alterações clínicas e gestacionais. Vinte e oito potros nascidos de éguas submetidas à indução experimental de placentite ascendente foram divididos em dois grupos de acordo com o escore de sepse em potros não sépticos (n=19) e potros sépticos (n=9). Os potros nascidos de éguas com placentite foram classificados ainda de acordo com a sobrevivência em sobreviventes e não sobreviventes. Foram coletadas amostras de sangue venoso no momento do nascimento (até 10 minutos após o parto), com 12, 24 e 48h de vida. Os níveis séricos de glicose, lactato, triglicérides, colesterol, ureia, creatinina, bilirrubina total, bilirrubina direta, bilirrubina indireta, proteínas plasmáticas totais (PPT), fibrinogênio e gama glutamiltransferase (GGT) foram mensurados. Os dados obtidos foram expressos em mediana e intervalo interquartil. Foi realizada análise de variância e comparação entre as médias pelo teste LDS. A comparação entre o índice de sobrevivência foi realizada através do Teste Exato de Fisher. Ao nascimento os valores de glicose e GGT foram menores nos grupo séptico [37 mg/dL (16,5-47,5); 23 UI (17,5-26,5)] e no grupo não sobrevivente [41 mg/dL (24-66); 23 UI (17,5-24,5)]. As concentrações de lactato, ureia, creatinina, triglicérides e colesterol foram maiores nos potros sépticos durante as primeiras 48 horas. Potros não sobreviventes apresentaram maiores concentrações de lactato, triglicérides e colesterol em relação a potros sobreviventes nas 48h. Potros sépticos nascidos de éguas com placentite ascendente demonstraram alterações no metabolismo energético, caracterizado por elevações nos níveis de triglicérides e colesterol e hipoglicemia ao nascimento, e redução na atividade da enzima hepática GGT, com elevação dos valores de lactato e ureia durante as primeiras 48h de vida. Com

relação à sobrevivência observamos que potros não sobreviventes apresentaram menores valores de glicose e GGT durante as 48h de vida e elevadas concentrações de lactato, triglicerídeos e colesterol. Marcadores bioquímicos como glicose, triglicerídeos, colesterol e GGT podem ser utilizados como indicadores de comprometimento já ao nascimento e da presença de sepse, e podem ser utilizados como fatores prognósticos em potros doentes.

Palavras-chave: sepse; neonatologia equina; marcadores bioquímicos; metabolismo; sobrevivência

Abstract

ARAUJO, Luciana Oliveira de. **Serum biochemical profile of septic foals born from mares with placentitis**. 2016. 51f. Dissertation (Master degree in Sciences) – Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2016.

The development of neonatal sepsis in foals is a common consequence of ascending placentitis. Sepsis has been associated with various metabolic disorders including dysregulation of glucose, calcium and lactate metabolism. However the biochemical changes showed by these foals after birth and their relationship to survival are not completely understood. The use of more specific biochemical parameters during the first hours of life can be useful to perform an early diagnosis of sepsis and can assist in establishing a prognosis for these foals. The aim of this study was to evaluate the biochemical profile of foals born from mares with experimentally induced ascending placentitis during the first 48h of life, relating these biochemical parameters with the presence of sepsis and the survival of these animals. A total of 35 foals were included in the present study. The control group it was comprised by seven healthy foals; born from mares without clinical or gestational changes and. Twenty eight foals born from mares with experimentally induced ascending placentitis were assigned into two groups according to the sepsis score in nonseptic foals (n=19) and septic foals (n=9), and according to outcome in survivors and nonsurvivors. Blood samples were obtained on birth (10 minutes after birth) and 12, 24 and 48h after the birth. Blood concentration of glucose, lactate, triglycerides, cholesterol, urea, creatinine, total bilirubin, direct bilirubin, indirect bilirubin, total plasmatic protein (PPT), fibrinogen and gamma glutamyltransferase (GGT) were measured. Data were described using median and interquartile range. It was performed One-Way ANOVA and post-hoc LSD test. The comparison between survival rates was made using Fisher's exact test. At birth, the glucose and GGT was lower in septic foals [37 mg/dL (16.5-47.5); 23 UI (17.5-26.5)] and nonsurvivors [41 mg/dL (24-66); 23 UI (17.5-24.5)]. Lactate, urea, creatinine, triglycerides and cholesterol concentration were higher in septic foals during the first 48h of life. Nonsurvivors foals showed higher lactate, triglycerides and cholesterol concentrations than survivors foals. Septic and nonsurvivors foals demonstrated changes in lipid metabolism characterized by hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia and hypoglycemia at birth and reduction in the activity of GGT liver enzyme, with elevation in lactate and urea concentrations in nonsurvivors foals. Biochemical markers as glucose, triglycerides, cholesterol and GGT can be used as indicators of impairment at birth and the presence of sepsis, and can be used as prognostic factors in critically ill foals.

Keywords: sepsis; equine neonatology; biochemical markers; metabolism; survival

Lista de Tabelas

Tabela 1	Mediana e intervalo interquartil dos valores de glicose, lactato, ureia, creatinina, triglicerídeos, colesterol, bilirrubinas, PPT, fibrinogênio e GGT no momento do nascimento em potros de acordo com o diagnóstico e com a sobrevivência.....	28
Tabela 2	Mediana e intervalo interquartil dos valores de glicose, lactato, ureia, creatinina, triglicerídeos, colesterol, bilirrubinas, PPT, fibrinogênio e GGT com 12, 24 e 48h de vida em potros de acordo com o diagnóstico.....	29
Tabela 3	Mediana e intervalo interquartil dos valores de glicose, lactato, ureia, creatinina, triglicerídeos, colesterol, bilirrubinas, PPT, fibrinogênio e GGT com 12, 24 e 48h de vida em potros de acordo com a sobrevivência.....	30

Lista de Abreviaturas e Siglas

CEEEP	Centro de Ensino e Experimentação em Equinocultura da Palma
GGT	Gama Glutamiltransferase
IL-1	Interleucina 1
IL-1b	Interleucina 1 beta
IL-6	Interleucina 6
JUP	Junção útero placentária
LSD	Least significance difference
MODs	Multiorgan Dysfuction Syndrome
O	Oeste
PPT	Proteínas plasmáticas totais
RPM	Rotações por minuto
S	Sul
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
TNF	Tumor Necrosis Factor
TNF- α	Tumor Necrosis Factor- alpha
UFC	Unidade formadora de colônia

Lista de Símbolos

<	Menor
≤	Menor ou igual
≥	Maior ou igual
'	Minutos
”	Segundos
°	Graus
°C	Graus Celsius
%	Porcentagem
H	Hora
MmHg	Milímetros de mercúrio
mg/Dl	Miligramas por decilitro
mmol/L	Milimol por litro

Sumário

1 Introdução.....	11
2 Revisão de Literatura.....	13
2.1 Placentite.....	13
2.2 Septicemia neonatal.....	14
2.2.1 Etiologia e fatores de risco.....	14
2.2.2 Patofisiologia e sinais clínicos.....	15
2.2.3 Alterações endócrinas e metabólicas.....	17
2.2.4 Avaliação laboratorial e monitoramento bioquímico.....	18
2.2.5 Diagnóstico e prognóstico.....	19
3 Artigo.....	22
4 Considerações Finais.....	39
Referências.....	40
Anexos.....	49

1 Introdução

A qualidade do ambiente intrauterino exerce profundos efeitos no crescimento e desenvolvimento fetal e na vida pós-natal do potro (BUCCA, 2006), uma vez que é responsável por suprir as necessidades nutricionais, metabólicas e endócrinas do feto (ROSSDALE et al., 1997) através da placenta. Qualquer deficiência na função e na estrutura placentária pode refletir em déficit no crescimento e maturidade fetal, além de danos na vida pós-natal (WHITWELL, 1980).

A insuficiência placentária resulta em comprometimento das trocas metabólicas e gasosas entre a mãe e o feto (MARCONI et al., 1999), podendo ainda, estar associada com descolamento, edema da placenta e placentite (VAALA, 1999). O comprometimento fetal é dependente da natureza, duração, severidade do insulto e do estágio da gestação no qual ocorre (BUCCA, 2006). Em éguas, a placentite ascendente é a causa de mais de 30% dos partos prematuros e mortes neonatais dentro das primeiras 24h de vida (McKINNON, 2009).

O desenvolvimento de sepse neonatal é uma consequência comum da placentite (SANCHEZ, 2007), sendo considerada a maior causa de morte em potros neonatos com até sete dias de vida (COHEN, 1994). Porém os sinais clínicos iniciais em potros com sepse geralmente são sutis e frequentemente não são reconhecidos precocemente, sendo importante o conhecimento dos parâmetros bioquímicos normais e possíveis alterações que auxiliem no diagnóstico precoce da septicemia (BARTON, 2008).

Em potros recém-nascidos, a função endócrina é variável (HART, 2014) e os resultados clínicos e laboratoriais deste momento além de demonstrar o padrão clínico e metabólico, refletem a qualidade da vida fetal (AXON & PALMER, 2008). As endocrinopatias são uma consequência comum da sepse e tem sido o maior foco das pesquisas em potros (HART et al., 2009; HURCOMBE, 2011), entretanto a avaliação de marcadores de função endócrina na prática clínica é onerosa e nem sempre está disponível. A utilização de parâmetros bioquímicos mais específicos é uma alternativa para realização de um diagnóstico precoce e estabelecimento de um prognóstico em potros doentes (AOKI & ISHI, 2012).

Contudo, poucos estudos demonstram as alterações bioquímicas que estes potros apresentam logo após o nascimento e qual a sua relação com a sobrevivência. Desta forma, este estudo tem como justificativa a necessidade de um entendimento mais preciso das alterações bioquímicas precoces que ocorrem em potros nascidos de éguas com placentite e que apresentam quadros de sepse, permitindo a utilização de marcadores bioquímicos para o diagnóstico, avaliação do grau de comprometimento e resposta clínica destes animais.

O objetivo deste trabalho foi avaliar os parâmetros bioquímicos de potros nascidos de éguas com placentite ascendente induzida experimentalmente com a presença de sepse e relacionar com a sobrevivência destes potros.

Tem-se como hipótese que potros sépticos apresentam alterações relacionadas ao metabolismo energético, hepático e renal, com presença de hipoglicemia, hipertriglicidemia, hipercolesterolemia e hiperlactatemia; e que a magnitude dessas alterações está associada com a severidade da doença e com a sobrevivência desses potros.

2 Revisão de Literatura

A placenta é um órgão fundamental na relação materno-fetal e deve ser considerada como um reflexo das condições nutricionais, metabólicas, endócrinas e vasculares maternas. Além disso, serve como um indicativo da condição clínica e metabólica do neonato ao nascimento (JANSSON & POWELL, 2006).

Condições que levam a insuficiência placentária, como infecções intrauterinas interferem no suprimento de nutrientes para o feto, resultando em crescimento fetal anormal e depleção das reservas de energia (KOTERBA, 1990). Estas alterações podem influenciar os resultados clínico-patológicos em neonatos durante os primeiros dias de vida (WALDRIGDE, 2013).

2.1 Placentite

A placentite é a causa mais frequente de aborto e ocorrência de nascimento de potros natimortos, representando mais de 30% dos partos prematuros e mortes neonatais dentro das primeiras 24h de vida (GILES et al., 1993; MCKINNON, 2009). A placentite é causada, geralmente, por uma infecção ascendente, tendo a cérvix como porta de entrada, levando ao comprometimento da unidade feto-maternal por processos de hipoxemia ou infecção e reduzindo o aporte de nutrientes e oxigênio para o feto e para a placenta (ROSSDALE, 2004). Os agentes mais comumente envolvidos são: *Streptococcus zooepidemicus*, *Escherichia coli*, *Leptospira* sp., *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Nocardioform actinomycete* e *Aspergillus* spp. (HONG et al., 1993; LE BLANC, 2010).

A insuficiência placentária decorrente da placentite resulta em comprometimento das trocas metabólicas e gasosas entre a mãe e o feto (MARCONI et al., 1999), sendo o comprometimento fetal dependente da natureza, duração, severidade e do estágio da gestação em que ocorre (BUCCA, 2006).

Potros nascidos de éguas com placentite podem variar desde extremamente prematuros, com pequeno tamanho e imaturidade dos órgãos, sendo incompatível com a vida, até potros com tamanho próximo ao normal e com mínimas alterações

(BAIN, 2004). Muitos potros podem, ainda, parecer normais ao nascimento e desenvolver sinais de comprometimento dentro das primeiras 72h de vida (MCAULIFFE, 2008).

2.2 Septicemia neonatal

A septicemia é definida como uma reação sistêmica causada pela presença de micro-organismos ou suas toxinas no sangue (BARTON, 2008), sendo uma das enfermidades mais comuns e a principal causa de morte neonatal em potros (COHEN, 1994; BREWER, 1990; SANCHEZ, 2005). As alterações associadas com a sepse resultam de uma resposta inflamatória inata não específica denominada Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (*Systemic Inflammatory Response Syndrome* - SIRS), embora esta resposta não seja exclusiva de infecções bacterianas (NATHENS & MARSHALL, 1996; DAS, 2000).

O estabelecimento da SIRS é definido quando se observa a presença de uma ou mais das seguintes alterações: febre ou hipotermia (acima de 39,2°C ou inferior a 37,2°C), taquicardia, taquipnéia, hipocapnia (pressão parcial de dióxido de carbono abaixo de 32 mmHg), leucocitose ou aumento do número de granulócitos imaturos (FURR & MCKENZIE, 2001; CORLEY et. al., 2003). Estas alterações podem levar ao desenvolvimento de choque, resultando em hipoperfusão e disfunção orgânica, sendo este processo denominado Síndrome da Disfunção Multi-Orgânica (*Multiorgan Dysfunction Syndrome*, MODS). Esta terminologia descreve uma síndrome progressiva com comprometimento inicial do sistema cardiovascular, seguida por envolvimento dos sistemas respiratório, hepático, gastrointestinal, renal e neurológico (NATHENS & MARSHALL, 1996), e que resulta no desenvolvimento de hipotensão refratária à terapêutica, hiperlactatemia e oligúria, geralmente culminando em morte (EVANS & SMITHIES, 1999).

2.2.1. Etiologia e fatores de risco

Os micro-organismos envolvidos na septicemia neonatal são geralmente os mesmos que estão presentes no ambiente do potro, sendo a infecção por bactérias gram-negativas mais comuns (CORLEY et al., 2007; DUNKEL & CORLEY, 2015). Entretanto infecções por micro-organismos gram-positivos não são raras (PARADIS,

1994), tendo sido relatada uma incidência de infecção mista em 50% dos casos de septicemia neonatal em potros (SANCHEZ, 2005). As espécies mais frequentemente isoladas são *Escherichia coli*, *Actinobacillus* spp., *Streptococcus* spp., *Klebsiella* spp. e *Enterococcus* spp. (MARSH & PALMER, 2001; CORLEY et al., 2007).

A infecção neonatal pode estar presente ao nascimento ou pode ocorrer durante as duas primeiras semanas de vida (BREWER, 1990), e pode ser influenciada por diversos fatores, como processos infecciosos na égua, como a placentite, complicações no parto, falha na transferência da imunidade passiva e fatores ambientais (FURR, 2003; BARTON, 2006). O ambiente perinatal possui micro-organismos que podem eventualmente alcançar a circulação sistêmica do potro através da pele ou de membranas mucosas, por inalação ou ingestão e, mais diretamente, via hematogênica através do cordão umbilical ainda no útero ou logo após o nascimento (NOGUEIRA & LINS, 2009).

Embora o potro seja capaz de elaborar uma resposta imune frente à infecção microbiana logo após o nascimento, esta resposta não é completamente efetiva (HART, 2014), pois logo após o nascimento, os níveis circulantes de componentes do sistema imune, tais como imunoglobulinas, complemento, lactoferrina e algumas citocinas são significativamente mais baixos do que em adultos (HART, 2014), sendo importante a absorção de imunoglobulinas provenientes do colostro. Assim, embora o potro seja imunocompetente ao nascimento, antes da ingestão de colostro, é considerado agamaglobulinêmico (JEFFCOT, 1974; LE BLANC, 1990; HART, 2014). Falhas nesta transferência da imunidade passiva via colostro, juntamente com a baixa resposta ao cortisol durante o período neonatal (HART et al., 2009), fazem com que potros sejam mais susceptíveis ao desenvolvimento de uma resposta inflamatória sistêmica do que animais adultos.

2.2.2 Patofisiologia e sinais clínicos

Potros neonatos são capazes de iniciar uma resposta específica contra micro-organismos, porém, o desenvolvimento desta resposta adaptativa é tardio, o que faz com que potros sejam particularmente mais susceptíveis a infecção e mais dependentes da resposta imune inata comparada com equinos adultos (BARTON, 2006, p. 77).

A patofisiologia e os sinais clínicos da sepse representam mais a resposta imune frente à infecção, do que a ação direta do organismo causador da infecção no animal (SANCHEZ, 2005). A resposta clínica à sepse pode ser extremamente variável, dependendo da duração e da intensidade do insulto. A resposta inicial a infecção pode ocasionar sinais inespecíficos como apatia, aumento do tempo em decúbito, redução da frequência de mamadas e picos febris (BARTON, 2008). Com o aumento da resposta inflamatória, outros sinais de envolvimento sistêmico se tornam evidentes, como taquicardia, taquipnéia, engurgitamento bilateral dos vasos episclerais, hiperemia das bandas coronárias e das mucosas, petéquias e edema (PARADIS, 1994). A presença de petéquias na região do pavilhão auricular é altamente indicativa da presença de sepse em potros (CORLEY et al., 2003; DUNKEL & CORLEY, 2015).

Padrões moleculares expressos por bactérias (*pathogen-associated molecular patterns* - PAMPs) ou associados com dano tecidual (*damage associated molecular patterns or alarmins* - DAMPs) são reconhecidos pelo sistema imune (FURR & MCKENZIE, 2001; FURR, 2003) e causam a ativação do sistema imune. Esta ativação resulta na produção de substâncias pró e anti-inflamatórias e citocinas (DUNKEL & CORLEY, 2015).

A presença de micro-organismos ou dos seus produtos na corrente sanguínea ativa de forma sistêmica macrófagos teciduais induzindo a secreção de citocinas pró-inflamatórias (FURR, 2003; CORLEY et al., 2007). As citocinas mais importantes neste processo são o fator de necrose tumoral (*Tumor Necrosis Factor*, TNF), a interleucina 1b (IL-1b) e a interleucina 6 (IL-6) (FURR, 2003), as quais estimulam os neutrófilos a produzir derivados de fosfolipídios (prostanóides, tromboxanos) e compostos reativos de oxigênio (ânion superóxido, radicais hidroxil, óxido nítrico), ativando simultaneamente as células endoteliais (WORT & EVANS, 1999). Esta ativação resulta na produção de mediadores vasoativos e aumento da permeabilidade vascular (SESSLER & SHEPERD, 2002), o que, associado à presença de fatores circulantes vasoativos, culmina em vasodilatação sistêmica, extravasamento de líquido intravascular e formação de edema (FURR, 2003). Adicionalmente, o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina 1 (IL-1) afetam diretamente a função do miocárdio, diminuindo a sua contractilidade (SESSLER & SHEPERD, 2002) e ativação endotelial leva a um aumento da

produção de fator de von Willebrand e consequente trombose local (WORT & EVANS, 1999).

A ação conjunta destes fatores conduz a uma diminuição significativa do débito cardíaco, da pressão arterial e da perfusão periférica, levando a um estado de choque (FURR, 2003). Uma consequência adicional da ativação das citocinas, particularmente o TNF, a IL-1 e a IL-6, é a indução da resposta de fase aguda, caracterizada por um aumento da produção de proteínas inflamatórias pelo fígado (FURR, 2003). As proteínas de fase aguda incluem as proteínas do complemento C3 e C4, importantes nas respostas imunológicas inatas contra bactérias, o plasminogênio e o ativador do plasminogênio tecidual com atividade anticoagulante, a ceruloplasmina (antioxidante) e o fibrinogênio (WORT & EVANS, 1999). A ação destes compostos pode levar à ocorrência de coagulopatias, prejudicando ainda mais a perfusão periférica (FURR, 2003). Se estes processos inflamatórios não forem controlados, o resultado é a disfunção multiorgânica progressiva (MODS).

2.2.3 Alterações endócrinas e metabólicas

Mudanças nas concentrações hormonais e no metabolismo tem sido documentadas em potros na presença de sepse (DUNKEL & CORLEY, 2015). As mudanças podem ser adaptativas, com a função de proteção tecidual, ou ser consequência do aumento de toxinas e citocinas (KHARDORI & CASTILLO, 2012).

Muitos aspectos do controle hormonal do metabolismo energético em potros neonatos ainda não estão completamente elucidados. O pâncreas endócrino é funcional antes do nascimento, porém os mecanismos glicorreguladores não são totalmente maduros ao momento do nascimento. Hormônios como insulina, glucagon, leptina e adiponectina, bem como grelina e GH parecem responder de uma forma fisiologicamente esperada a alterações no estado de energia (por exemplo, a hipoglicemia causada pela anorexia). No entanto, a sepse neonatal leva a desregulação endócrina em certos indivíduos (BARNICK & TORIBIO, 2011, p. 54).

Em potros sépticos, o processo inflamatório e infeccioso está associado com vários transtornos endócrinos e metabólicos (GOLD et al, 2007; CASTAGNETTI et al., 2008; HURCOMBE et al., 2008; HOLLIS et al., 2008, HART et al., 2009,

BARNICK et al., 2011). A septicemia em neonatos equinos é comumente relacionada a distúrbios do metabolismo energético, já que potros doentes frequentemente apresentam alterações nas concentrações de glicose e triglicerídeos (HOLLIS et al., 2008; HART et al., 2009; BARNICK & TORIBIO, 2011). A hipoglicemia se desenvolve rapidamente em potros que não estão mamando e em decorrência das baixas reservas de gordura e glicogênio presentes no neonato (HOLLIS et al., 2008). Em adição, em potros septicêmicos, a hipoglicemia pode ser secundária ao catabolismo e aumento do consumo energético pela proliferação de micro-organismos (BARTON, 2008), estando ainda relacionada a não sobrevivência destes animais (BARNICK et al., 2011).

2.2.4 Avaliação laboratorial e monitoramento bioquímico

Os resultados clínicos e laboratoriais durante as primeiras horas de vida refletem a qualidade de vida intrauterina e demonstram o padrão clínico-metabólico dos neonatos (AXON & PALMER, 2008), podendo ser úteis para realização de um diagnóstico precoce, auxiliando no estabelecimento de um prognóstico em potros doentes (AOKI & ISHI, 2012) e permitindo caracterizar o grau de resposta neonatal (MORRESEY, 2005).

Embora a sepse esteja associada com várias desordens metabólicas incluindo desregulação no metabolismo da glicose (HOLLIS et al., 2008; BARNICK et al., 2011), do cálcio (HURCOMBE et al., 2009) e do ciclo do lactato (CORLEY et al., 2005), as alterações bioquímicas apresentadas por potros sépticos logo após o nascimento não estão completamente esclarecidas. Em um estudo recente, Armengou et al. (2013) avaliaram o perfil metabólico e endócrino de potros neonatos na presença e ausência de sepse. Eles descreveram as alterações bioquímicas encontradas na presença de septicemia e observaram que a manutenção destas alterações estava relacionada com a não sobrevivência destes animais.

Vários parâmetros laboratoriais estão associados com sepse e incluem falha na transferência da imunidade passiva, hipoglicemia, hipoxemia, acidose, hiperfibrinogenemia e alterações na morfologia e número de neutrófilos circulantes (BARTON, 2006). Para facilitar a determinação da ocorrência de comprometimento neonatal e a presença de sepse, vários sistemas de escore foram desenvolvidos. O escore de sepse desenvolvido inicialmente por Brewer & Koterba (1988) é baseado

em dados clínicos e laboratoriais, demonstrando inicialmente 93% de sensibilidade e 86% de especificidade em potros de até 12 dias de idade. Uma versão modificada publicada por Brewer et al. (1988) excluiu dois parâmetros (pressão arterial de oxigênio e concentração de bicarbonato), apresentando sensibilidade e especificidade semelhantes. Neste sistema os valores de cada variável são convertidos em um escore, em uma escala que varia de 0 a 4. Se o somatório de todos os 12 itens atingir um valor ≥ 11 , o potro é considerado como séptico (BREWER et al., 1988) (Anexo B).

A leucopenia, caracterizada por neutropenia é o achado hematológico mais comum associado com a fase aguda do processo séptico (SANCHEZ, 2005). A neutropenia, com aumento do número de bastonetes, ou presença de neutrófilos tóxicos são comumente associados com sepse neonatal (FURR, 2003). Entretanto, foi observado que cerca de 40% dos potros sépticos podem apresentar uma contagem de leucócitos normais ou até mesmo leucocitose (BREWER, 1990; AXON & PALMER, 2008).

Potros sépticos podem apresentar ainda hipoproteïnemia em decorrência do catabolismo de imunoglobulinas e por falhas na absorção de imunoglobulinas (AXON & PALMER, 2008), sendo que a mensuração abaixo dos valores normais em potros com 24h de idade deve ser um alerta para condições de sepse (MORRESEY, 2005). Uma alta concentração de fibrinogênio ao nascimento, ou nos primeiros dias de vida, é indicativa de infecção intrauterina (BREWER, 1990), pois o aumento dos valores de fibrinogênio indica uma resposta inflamatória de pelo menos 24 a 48h de duração (BREWER, 1990), embora valores normais de fibrinogênio tenham sido descritos em potros sépticos (AXON & PALMER, 2008).

2.2.5 Diagnóstico e prognóstico

Baseado na definição de que a septicemia é a reação causada pela presença de micro-organismos ou suas toxinas no sangue, o diagnóstico depende da sua identificação no sangue ou na identificação de sinais clínicos e resultados laboratoriais que são particulares a resposta sistêmica a septicemia (BARTON, 2006). Embora a hemocultura seja uma medida objetiva da presença do micro-organismo na corrente sanguínea e seja considerado o padrão ouro de diagnóstico, muitos potros sépticos não apresentam cultura positiva (WEBER et al., 2015). Além

disso, os resultados de hemocultura e de susceptibilidade microbiana geralmente não estão disponíveis antes de 48h após o envio de amostra e, conseqüentemente, o clínico deve utilizar outras informações para estabelecer a severidade do processo e instaurar o tratamento adequado (CORLEY et al., 2007).

O maior objetivo do tratamento é a manutenção da homeostasia, a neutralização do micro-organismo causador e a redução da resposta imune exacerbada (DUNKEL & CORLEY, 2015). Potros sépticos comumente apresentam comprometimento múltiplo dos sistemas orgânicos, devendo o tratamento ser voltado inicialmente para a manutenção dos sistemas vitais, como sistema cardiovascular, sistema respiratório e sistema nervoso central (SANCHEZ, 2005).

A taxa de sobrevivência de potros com septicemia é altamente variável, sendo descrita desde 10% (HOFFMAN et al., 1992) até 70% (RAISIS et al., 1996; CORLEY, 2015 apud. DUNKEL, 2015). Esta amplitude na taxa de sobrevivência reflete as diferenças nos critérios de inclusão para diagnóstico e na localização geográfica. Em geral, quando a septicemia é documentada, é possível citar um prognóstico de sobrevivência a curto prazo de aproximadamente 50% (PARADIS, 1994).

Em um estudo realizado por Sanchez et al. (2008), foi avaliada a sobrevivência e a performance de potros da raça Puro Sangue Inglês (PSI) septicêmicos. Eles observaram que 60% dos potros sobreviveram, e não apresentaram diferença em relação a seus irmãos maternos em porcentagem de inscrições, porcentagem de ganhadores e número de corridas.

Outro estudo semelhante conduzido por Hugles et al. (2014) avaliou a performance atlética de potros nascidos de éguas tratadas para sinais de placentite em relação a performance de potros nascidos na mesma localidade de éguas que não receberam tratamento para placentite. A conclusão obtida foi de que a performance atlética de cavalos nascidos de éguas com suspeita de placentite não diferem da performance de cavalos nascidos de éguas sem alterações. Porém, potros sépticos que desenvolvem artrite séptica apresentam um prognóstico mais reservado quanto ao futuro e performance atlética, particularmente quando o processo envolve múltiplas articulações (STEEL et al., 1999; SMITH et al., 2004; NEIL et al., 2010).

Desta maneira ressalta-se a importância do reconhecimento precoce do processo séptico, permitindo o estabelecimento de tratamento adequado, e a

necessidade do monitoramento clínico e laboratorial destes potros, possibilitando maiores chances de sobrevivência e recuperação, com melhor prognóstico de vida atlética futura.

3 Artigo

Avaliação bioquímica inicial de potros sépticos nascidos de éguas com placentite ascendente induzida

ARAUJO, L. O.; CURCIO, B. R.; CORREA, M. N.; FEIJÓ, J. O.; SILVA, G. C.;
NOGUEIRA, C. E. W.

Submetido à revista *Arquivos Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*

Avaliação bioquímica inicial de potros sépticos nascidos de éguas com placentite ascendente induzida

[Biochemical evaluation of septic foals born from mares with experimentally induced ascending placentitis in the early postpartum period]

L.O. de Araujo^{1*}, B.R. Curcio¹, M.N. Corrêa¹, J.O. Feijó¹, G.C. Silva¹, C.E.W. Nogueira¹

¹Faculdade de Veterinária – Universidade Federal de Pelotas – FV-UFPel – Pelotas, RS

* Autor para correspondência: luaraujo_sm@hotmail.com

Resumo

Potros sépticos apresentam diversas desordens metabólicas, entretanto as alterações bioquímicas demonstradas por estes potros logo após o nascimento e sua relação com a sobrevivência não estão completamente esclarecidas. O objetivo deste estudo foi avaliar os parâmetros bioquímicos de potros nascidos de éguas com placentite com a presença de sepse e relacionar com a sobrevivência, durante as primeiras 48h de vida. Um total de 35 potros foi incluído neste estudo. O grupo controle foi composto por sete potros saudáveis; 28 potros nascidos de éguas com placentite ascendente induzida foram divididos em dois grupos de acordo com o escore de sepse: potros não sépticos (n=19) e potros sépticos (n=9) e de acordo com a sobrevivência em sobreviventes e não sobreviventes. Amostras de sangue foram coletadas ao nascimento, com 12, 24 e 48h após o nascimento. As concentrações sanguíneas de glicose, lactato, triglicerídeos, colesterol, ureia, creatinina, bilirrubina total, bilirrubina direta, bilirrubina indireta, proteínas plasmáticas totais (PPT), fibrinogênio e gama-glutamilttransferase (GGT) foram mensuradas. Os valores de glicose e GGT ao nascimento foram menores nos grupos sépticos ($p<0.001$) e não sobreviventes ($p<0.001$). As concentrações de lactato, ureia, creatinina, triglicerídeos e colesterol foram maiores nos potros sépticos. Potros não sobreviventes apresentaram maiores concentrações de lactato, triglicerídeos e colesterol em relação a potros sobreviventes. Potros sépticos e não sobreviventes demonstraram alterações no metabolismo lipídico caracterizado pelo aumento dos níveis de triglicerídeos e colesterol, com baixos valores de glicose no momento do nascimento e redução na atividade da enzima hepática GGT, com elevação dos valores de lactato e ureia nos potros não sobreviventes. Estes marcadores podem ser utilizados como ferramentas auxiliares no diagnóstico de sepse e no monitoramento de potros doentes.

Palavras-chave: sepsis, placentite, bioquímica, metabolismo, sobrevivência

Abstract

Septic foals present several metabolic disorders, however the biochemical changes showed for this foals immediately after birth and your relationship with the survival is not completely clear. The aim of this study was to evaluate the relationship of biochemical profile of foals born from mares with placentitis in the presence of sepsis with the foal survival, during the first 48h. A total of 35 foals were included in the present study. The control group it was comprised by seven healthy foals; 28 foals born from mares with induced ascending placentitis were assigned into two groups according to the sepsis score: nonseptic foals (n=19) and septic foals (n=9) and according to survival in survivors and nonsurvivors. Blood samples were obtained on birth and 12, 24 and 48h after the birth. Blood concentration of glucose, lactate, triglycerides, cholesterol, urea, creatinine, total bilirubin, direct bilirubin, indirect bilirubin, total plasmatic protein (PPT), fibrinogen and gamma glutamyltransferase (GGT) were measured. The glucose and GGT at birth was lower in septic foals ($p<0.001$) and nonsurvivors foals ($p<0.001$). Lactate, urea, creatinine, triglycerides and cholesterol concentration were higher in septic foals. Nonsurvivors foals showed higher lactate, triglycerides and cholesterol concentrations than survivors foals. Septic and nonsurvivors foals demonstrated changes in lipid metabolism characterized by hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia and hypoglycemia at birth and reduction in the activity of GGT liver enzyme, with elevation in lactate and urea concentrations in nonsurvivors foals. These markers can be used as an important tool in sepsis diagnosis and monitoring of critically ill foals.

Keywords: sepsis, placentitis, biochemical, metabolism, survival

INTRODUÇÃO

O crescimento e o desenvolvimento fetal dependem de um ambiente intrauterino saudável e da eficiência placentária (Bucca, 2006), uma vez que o ambiente intrauterino é responsável por suprir as necessidades nutricionais, metabólicas e endócrinas do feto (Rossdale *et al*, 1997) através da placenta. Qualquer deficiência na função e estrutura placentária pode refletir em déficit no crescimento e maturidade fetal, além de refletir em danos na vida pós-natal (Whitwell, 1980).

Condições que levam a insuficiência placentária, como infecções intrauterinas, interferem no suprimento de nutrientes para o feto e podem resultar em crescimento fetal anormal e depleção das reservas de energia (Koterba, 1990). A placentite é a causa mais comum de insuficiência placentária, sendo responsável por mais de 30% dos partos prematuros e mortes neonatais dentro das primeiras 24h de vida (McKinnon, 2009).

Potros provenientes de éguas com placentite podem nascer prematuros, apresentar alterações clínicas incompatíveis com a vida, ou podem, ainda, nascer a termo, com pouca ou nenhuma alteração (Bain, 2004). O desenvolvimento de sepse neonatal é uma consequência comum da placentite (Sanchez, 2005), sendo considerada a maior causa de morte em potros com menos de sete dias de vida (Cohen, 1994), assumindo importância clínica e econômica em todo mundo. A sepse tem sido associada com várias desordens metabólicas incluindo desregulação no metabolismo da glicose (Hollis *et al*, 2008; Barsnick *et al*, 2011), do cálcio (Hurcombe *et al*, 2009) e do ciclo do lactato (Corley *et al*, 2005), entretanto as alterações bioquímicas apresentadas por potros sépticos logo após o nascimento e a sua relação com a sobrevivência não estão completamente esclarecidas.

Parâmetros bioquímicos mais específicos, que avaliem a função metabólica e energética de potros sépticos durante as primeiras horas de vida podem ser ferramentas úteis para estabelecimento de um diagnóstico precoce e podem auxiliar na determinação de um prognóstico em potros doentes (Aoki e Ishii, 2012), permitindo caracterizar o grau de resposta neonatal (Morresey, 2005). No other studies have reported the biochemical profile of foals born from mares with placentitis during the early postpartum period. O objetivo deste estudo foi avaliar o perfil bioquímico de potros nascidos de éguas submetidas à indução de placentite ascendente na presença de sepse e relacionar os parâmetros bioquímicos com a sobrevivência destes potros.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi realizado com o plantel de éguas do Centro de Ensino e Experimentação em Equinocultura da Palma (CEEPP), da Universidade Federal de Pelotas (UFPel), no município de Capão do Leão/RS (31°48'08.2"S; 52°29'51.4"O), durante as temporadas reprodutivas de 2012-2014. Para o estudo foram utilizadas 35 éguas mestiças Crioulas com idade média 11 ± 2 anos e seus respectivos potros neonatos.

As éguas eram submetidas periodicamente a exame clínico geral, acompanhamento hematológico e exame obstétrico, no qual eram avaliadas as membranas fetais, além do

desenvolvimento e atividade fetal. Todas as éguas selecionadas para esse estudo não apresentavam alterações clínicas e gestacionais.

Foram selecionadas ao acaso sete éguas para compor o grupo controle e 28 éguas para indução de placentite ascendente. Todas as éguas foram igualmente monitoradas até o momento do parto. A indução de placentite foi realizada através da infusão intracervical de *Streptococcus equi* subespécie *zooepidemicus* na concentração de 1×10^7 UFC, entre 295-300 dias de gestação, conforme protocolo descrito por Bailey *et al.* (2010). Após a indução, as éguas foram submetidas a monitoramento clínico e avaliação ultrassonográfica transretal diariamente até o momento do parto.

Todas as éguas induzidas apresentaram sinais clínicos de placentite, como secreção vulvar purulenta, além de desenvolvimento precoce do úbere. No exame ultrassonográfico transretal foi observado espessamento da junção útero placentária (JUP) e descolamento placentário 24 à 48h após a inoculação bacteriana em todas as éguas induzidas. O protocolo de tratamento foi instaurado 48h após a indução da placentite e as éguas foram tratadas de acordo com o protocolo descrito por Feijó *et al.* (2014).

Todos os partos foram assistidos. Após a ruptura do corioalantóide, as éguas eram encaminhadas para cocheira maternidade para acompanhamento do parto. O diagnóstico pós-parto de placentite foi realizado através da avaliação histopatológica da placenta, conforme descrito por Hong *et al.* (1993).

Todos os potros foram avaliados quanto a capacidade de ingestão de colostro, e nos animais que não mamavam foi administrado colostro através de sondagem nasogástrica em um período de até seis horas de vida. Os potros que durante as 48h de vida apresentaram quadros de desidratação receberam fluidoterapia de suporte com Ringer Lactato. Nenhum animal recebeu tratamento antibiótico ou anti-inflamatório durante as primeiras 48h de vida.

Os potros nascidos das éguas com placentite foram distribuídos em dois grupos de acordo com o escore de sepse descrito por Brewer e Koterba (1988): 1) potros sépticos (n=9), com escore de sepse igual ou acima de 11 e; 2) potros não sépticos (n=19), com escore de sepse menor que 11. O grupo controle (n=7) foi constituído por potros clinicamente saudáveis nascidos de éguas sem alterações clínicas durante a gestação e que não apresentaram alterações na avaliação clínica, apresentando escore de sepse <4.

Foram realizadas coletas sanguíneas através de punção do vaso jugular no momento 0h (até 10 min após o nascimento), com 12, 24 e 48h de vida. As amostras foram coletadas em tubos sem anticoagulante para avaliação dos níveis de triglicerídeos, colesterol, ureia, creatinina, bilirrubina total, bilirrubina direta, bilirrubina indireta, fibrinogênio e gama

glutamyltransferase (GGT), e em tubos com fluoreto de sódio para avaliação de glicose e lactato. As amostras foram centrifugadas a 3000 RPM durante 10 minutos, e as alíquotas de soro foram separadas, acondicionadas em eppendorfs e criopreservadas a -20°C para posterior análise bioquímica em sistema bioquímico automático (Labmax Plenno, Labtest, Belo Horizonte, Brasil).

Os dados obtidos estão expressos em mediana e intervalo interquartil. Todos os dados foram submetidos ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk. As variáveis que apresentaram distribuição não paramétrica foram transformadas para realização de análise de variância (General AOV) e comparação entre as médias pelo teste de LSD. A comparação entre o índice de sobrevivência entre animais dos grupos sépticos e não sépticos foi realizada através do Teste Exato de Fisher. As análises estatísticas foram realizadas com auxílio do software Statistix 10.0 (Analytical Software, Tallahassee, FL, USA). A diferença foi considerada significativa quando $p \leq 0,05$.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Experimentação Animal da Faculdade de Veterinária da UFPel, sob o n° 4750.

RESULTADOS

Do total de 28 potros nascidos de éguas com placentite induzida experimentalmente 19 (68%) sobreviveram, quatro (14%) morreram e cinco (18%) foram eutanasiados por apresentar prognóstico desfavorável. O índice de sobrevivência dos animais não sépticos foi maior em relação aos do grupo séptico. Dos potros sobreviventes dois (10%) foram classificados como sépticos e 17 (90%) como não sépticos. Dos nove potros não sobreviventes, sete (78%) foram classificados como sépticos e dois (22%) como não sépticos. Todos os potros do grupo controle sobreviveram e não apresentaram alterações clínicas durante o período avaliado.

O tempo de gestação (em dias) dos potros sépticos [315 (313-317)] foi menor ($p < 0,01$) em relação aos potros não sépticos [338 (319-348)] e ao grupo controle [336 (331-349)]. A Tab.1 mostra os parâmetros bioquímicos avaliados e a comparação entre os grupos no momento do nascimento. Os valores de mediana e intervalo interquartil das variáveis avaliadas durante as 48h seguintes de acordo com o diagnóstico e a sobrevivência estão mostrados nas Tab. 2 e 3, respectivamente.

Tabela 1: Mediana e intervalo interquartil dos valores de glicose, lactato, triglicerídeos, colesterol, ureia, creatinina, bilirrubinas, PPT, fibrinogênio e GGT no momento do nascimento em potros de acordo com o diagnóstico e com a sobrevivência.

	Grupo de acordo com o diagnóstico			Grupo de acordo com a sobrevivência	
	Controle (n=7)	Não sépticos (n=19)	Sépticos (n=9)	Sobreviventes (n=19)	Não sobreviventes (n=9)
Glicose (mg/dL)	83 (68-86) ^a	74,50 (60,7-98,25) ^a	37 (16,5-47,5) ^b	74,50 (57-96) ^a	41 (24-66) ^b
Lactato (mmol/L)	3,38 (3,08-4,68) ^{ab}	3,48 (2,75-4,47) ^a	4,77 (3,41-8,54) ^b	3,52 (3,13-3,52)	4,77 (2,44-8,54)
Triglicerídeos (mg/dL)	22,5 (15,75-34,5)	20 (14-31)	24 (20-62,5)	20 (15-30) ^b	30 (20-62,5) ^a
Colesterol (mg/dL)	165 (142-177) ^b	155 (119-211) ^b	433 (225-532,5) ^a	161 (122,5-198,5) ^b	400 (225-518) ^a
Ureia (mg/dL)	41 (39,25-43,50)	44 (39-49)	42 (34-52,5)	44 (39,5-48,5)	42 (34-50)
Creatinina(mg/dL)	2,32 (1,78-2,84) ^b	2,24 (1,75-3,05) ^b	3,14 (2,47-6,15) ^a	2,36 (1,77-3,07)	2,62 (2,22-5,25)
Bilirrubina total (mg/dL)	3,64 (2,98-4,89)	2,86 (2,17-4,33)	3,05 (2,27-4,69)	2,96 (2,75-4,39)	2,86 (2,17-3,4)
Bilirrubina direta (mg/dL)	0,69 (0,62-0,73)	0,76 (0,64-1,11)	1,06 (0,79-1,25)	0,76 (0,64-1,07)	1,06 (0,72-1,16)
Bilirrubina indireta (mg/dL)	2,95 (2,31-4,20)	1,83 (1,51-3,76)	1,95 (1,16-3,82)	2,24 (1,57-3,77)	1,69 (1,16-1,95)
PPT (g/dL)	4,88 (4,48-5,18)	4,74 (4,66-4,99)	5,20 (4,88-5,48)	4,83 (4,65-5,01)	5,15 (4,70-5,34)
Fibrinogênio (mg/dL)	400 (200-400)	400 (350-600)	600 (200-975)	400 (200-600)	500 (250-975)
GGT (U/L)	29 (26,75-31) ^a	27 (23-31) ^a	23 (17,5-26,5) ^b	27 (25-31) ^a	23 (17,5-24,5) ^b

^{a/b/c} Letras minúsculas sobrescritas diferentes na mesma linha indicam diferença significativa ($p < 0.05$) entre os grupos.

Tabela 2: Mediana e intervalo interquartil dos valores de glicose, lactato, triglicerídeos, colesterol, ureia, creatinina, bilirrubinas, PPT, fibrinogênio e GGT com 12, 24 e 48h de vida em potros de acordo com o diagnóstico.

	Grupo de acordo com o diagnóstico								
	Controle			Não sépticos			Sépticos		
	12	24	48	12	24	48	12	24	48
Glicose (mg/dL)	123 (119-165) ^{ab}	157 (137-171) ^{ab}	160 (147-177) ^{ab}	155 (136-187) ^a	164 (150-213) ^a	177 (160-205) ^a	95 (48-153,5) ^b	130,50 (91-152,75) ^b	142 (121-180) ^b
Lactato (mmol/L)	2,0 (1,78-2,66) ^c	2,11 (1,78-2,24) ^b	1,78 (1,67-2,0) ^b	2,89 (2,20-3,66) ^b	2,19 (1,64-3,23) ^b	2,02 (1,80-2,60) ^b	7,60 (4,53-10-54) ^a	5,70 (4,35-10-82) ^a	3,80 (2,38-11,32) ^a
Triglicerídeos (mg/dL)	31 (29-46) ^b	45 (43-66) ^b	93 (50-138)	33 (27-42) ^b	61 (42-77) ^b	92 (59-154)	114 (74-229) ^a	199 (101-390) ^a	119 (74,75-154,25)
Colesterol (mg/dL)	157 (143-206) ^b	209 (168-226) ^b	205 (183-212) ^b	153 (110-242) ^b	178 (153-247) ^b	201 (171-273) ^b	464 (269-535) ^a	436 (386,75-598) ^a	323 (253,25-518) ^a
Ureia (mg/dL)	40 (31-42) ^b	27 (22-32) ^c	23 (18-27) ^b	39 (33-46) ^b	33 (28-50) ^b	27 (20-35) ^b	47 (41,5-68,5) ^a	64,50 (49,75-94,5) ^a	56 (32-69,25) ^a
Creatinina (mg/dL)	1,32 (1,17-1,56) ^{ab}	1,07 (0,18-1,18) ^{ab}	0,87 (0,79-1,01) ^b	1,55 (1,03-1,83) ^b	1,24 (0,94-1,40) ^b	1,13 (0,84-1,45) ^b	2,36 (1,45-5,35) ^a	2,0 (1,30-4,70) ^a	1,50 (1,28-2,54) ^a
Bilirrubina total (mg/dL)	4,09 (3,82-5,34)	4,85 (3,59-5,64) ^b	3,92 (3,40-5,33) ^b	4,12 (3,98-5,26)	4,30 (3,78-5,24) ^b	3,71 (3,03-5,52) ^b	4,83 (3,73-8,74)	5,62 (4,96-9,38) ^a	7,63 (6-9,16) ^a
Bilirrubina direta (mg/dL)	0,89 (0,76-1,09) ^{ab}	0,80 (0,76-0,89)	1,23 (0,8-1,52)	0,91 (0,74-1,12) ^b	0,93 (0,81-1,25)	1,26 (1,08-1,42)	1,42 (0,92-1,85) ^a	1,83 (0,66-2,07)	1,54 (1,19-2,74)
Bilirrubina indireta (mg/dL)	3,34 (2,90-4,48)	4,09 (2,87-4,81) ^{ab}	3,11 (2,07-4,10) ^b	3,23 (2,83-4,54)	3,26 (2,55-4,27) ^b	2,48 (1,71-4,31) ^b	3,21 (2,55-6,51)	4,34 (3,26-7,20) ^a	5,41 (3,28-7,83) ^a
PPT (g/dL)	7,05 (6,55-7,81) ^a	7,01 (6,62-7,44)	7,10 (6,24-7,41) ^a	6,97 (5,51-7,60) ^a	7,0 (5,89-7,59)	6,80 (5,63-8,14) ^a	5,17 (4,86-6,02) ^b	5,95 (5,24-6,36)	5,37 (4,80-5,80) ^b
Fibrinogênio (MG/dL)	400 (200-400) ^b	400 (400-600) ^{ab}	400 (200-600)	400 (200-600) ^{ab}	400 (200-600) ^b	400 (200-600)	700 (200-950) ^a	800 (400-800) ^a	400 (300-600)
GGT (U/L)	53 (40-59) ^a	41 (39-43) ^a	41 (34-62) ^a	42 (36-54) ^a	32 (27-38) ^a	29 (25-35) ^b	25 (15,5-43,50) ^b	21 (13-33,5) ^b	26 (19-41,25) ^b

^{a/b/c} Letras minúsculas sobrescritas diferentes na mesma linha indicam diferença significativa ($p < 0.05$) entre os grupos de acordo com o momento.

Tabela 3: Mediana e intervalo interquartil dos valores de glicose, lactato, triglicerídeos, colesterol, ureia, creatinina, bilirrubinas, PPT, fibrinogênio e GGT com 12, 24 e 48h de vida em potros de acordo com a sobrevivência.

	Grupo de acordo com a sobrevivência					
	Sobreviventes			Não sobreviventes		
	12h	24h	48h	12h	24h	48h
Glicose (mg/dL)	155 (122-182)	164 (148-209) ^a	177 (151-186) ^a	130 (64-165)	126 (91-151) ^b	160 (121-165) ^b
Lactato (mmol/L)	3,11 (2,13-3,67) ^b	2,46 (1,83-3,24) ^b	2,07 (1,78-2,60) ^b	4,95 (3,49-10,54) ^a	4,62 (2,08-10,82) ^a	3,29 (1,94-11,54) ^a
Triglicerídeos (mg/dL)	35 (28-44,25) ^b	65 (43,75-71,75) ^b	98 (60-131)	111 (45,5-229) ^a	129 (101-390) ^a	102 (57-182)
Colesterol (mg/dL)	158 (138-215,80) ^b	180 (161-247) ^b	217 (172-246)	390 (248-522,5) ^a	420 (237,5-871) ^a	295 (242-656)
Ureia (mg/dL)	39 (33-46)	37 (26-51)	27,5 (19-34)	44 (37-61)	52,5 (30-74)	34 (26-61)
Creatinina(mg/dL)	1,55 (1,04-1,84)	1,24 (0,92-1,37) ^b	1,15 (0,82-1,47)	1,79 (1,45-4,10)	2,00 (1,29-4,51) ^a	1,40 (1,11-1,89)
Bilirrubina total (mg/dL)	4,33 (3,94-5,50)	4,39 (3,94-5,52)	4,42 (3,36-5,53)	4,73 (3,63-7,87)	5,19 (3,68-8,95)	7,01 (2,99-9,05)
Bilirrubina direta (mg/dL)	0,92 (0,75-1,09)	0,93 (0,77-1,02) ^b	1,27 (0,99-1,47)	1,42 (0,75-1,85)	1,83 (0,94-2,07) ^a	1,36 (1,26-2,45)
Bilirrubina indireta (mg/dL)	3,35 (2,88-4,67)	3,48 (3,05-4,78)	2,86 (1,88-4,48)	3,15 (2,58-5,16)	3,36 (2,38-6,41)	3,83 (1,71-7,51)
PPT (g/dL)	6,6 (5,63-7,63)	6,86 (5,85-7,47)	6,40 (5,79-7,53)	5,17 (4,86-6,75)	6,57 (5,24-7,05)	5,37 (4,80-6,93)
Fibrinogênio (mg/dL)	400 (200-500)	400 (300-600) ^b	400 (200-600)	600 (200-1000)	700 (400-800) ^a	500(200-600)
GGT (U/L)	46 (36,75-56,25) ^a	32 (30,25-41,50) ^a	31 (29-39,5)	25 (15,5-39,5) ^b	25 (13-29,75) ^b	24 (20-29)

^{a/b/c} Letras minúsculas sobrescritas diferentes na mesma linha indicam diferença significativa ($p < 0.05$) entre grupos de acordo com o momento.

DISCUSSÃO

A mensuração de parâmetros bioquímicos em potros sépticos nascidos de éguas com placentite logo após o nascimento não foi antes descrita. A avaliação bioquímica durante as primeiras 48h de vida é importante, pois permite uma interpretação da condição clínica e metabólica do potro, demonstrando alterações que podem estar associadas com a presença de sepse. É possível ainda, a determinação de comprometimento já ao nascimento, mesmo sem a presença de sinais clínicos. Isto possibilita o reconhecimento precoce da necessidade de intervenção e tratamento em potros doentes, além de fornecer importantes informações acerca do prognóstico destes animais.

No presente estudo foram encontradas alterações no metabolismo energético em potros sépticos e em potros não sobreviventes, caracterizadas por hipoglicemia, hipertriglicidemia e hipercolesterolemia após o nascimento. Resultados semelhantes foram obtidos em estudos que relacionaram a sepse com vários distúrbios metabólicos em potros neonatos com até sete dias de vida (Hollis *et al.*, 2008; Corley, 2005; Wotman *et al.*; 2009).

A hipoglicemia observada nos potros sépticos [37 (16,5-47,5)] e potros não sobreviventes [41 (24-66)] no momento do nascimento está de acordo com o descrito por Pirrone *et al.* (2012; 2014), que definiram como ponto de corte a concentração de glicose de 41,95 mg/dL para determinar hipoglicemia ao nascimento. A concentração de glicose ao nascimento pode ser considerada como um reflexo da função placentária (Bauer *et al.*; 1984; Vaala, 1999; Axon e Palmer, 2008), e a septicemia pode resultar em hipoglicemia, provavelmente, como resultado das baixas reservas de glicogênio e falha de alimentação adequada, assim como pode ser secundário ao catabolismo (Hollis *et al.*, 2008) e aumento do consumo energético pela proliferação de micro-organismos (Barton, 2008). Nos potros não sobreviventes mesmo com tratamento de suporte nutricional e fluidoterapia foi observada a manutenção da hipoglicemia até às 48h de vida. Condições de manutenção de hipoglicemia já foram relacionadas com septicemia e não sobrevivência em potros (Hollis *et al.*, 2008; Barsnick *et al.*, 2011; Armengou *et al.*, 2013; Gayle *et al.*, 1998).

A concentração de lactato nos potros sépticos foi maior [4,77 (3,41-8,54)] em relação aos potros não sépticos [3,48 (2,75-4,47)] ao nascimento, embora sem diferir do grupo controle [3,38 (3,08-4,68)]. Quando avaliados durante as primeiras 48h, os grupos de potros sépticos e não sobreviventes apresentaram concentrações elevadas de lactato (acima de 3,80 e 3,29, respectivamente) a partir das 12h. Esses resultados concordam com os resultados obtidos por Pirrone *et al.* (2012), que observou que ao nascimento potros doentes podem não demonstrar hiperlactatemia em relação a potros saudáveis, embora nos animais doentes a

depuração ocorra de forma mais lenta. Nos potros do grupo controle e não sépticos e nos potros sobreviventes observamos que dentro das primeiras 24h houve redução dos valores de lactato para limites próximos aos fisiológicos. Em potros neonatos, as concentrações de lactato são idade-dependentes e potros saudáveis devem ser capaz de reduzir os níveis sanguíneos durante as primeiras 24 h para valores de até 2,1 mmol/L (Castagnetti *et al.*, 2010). As concentrações de lactato no nascimento podem ser influenciadas pelo aumento dos níveis de cortisol, catecolaminas ou devido à hipóxia fisiológica que ocorre durante o processo do nascimento (Castagnetti *et al.*, 2010; Rossdale *et al.*, 1984).

Corley *et al.* [12], investigaram a concentração de lactato arterial em potros criticamente doentes, e comprovaram que a avaliação sequencial deste parâmetro fornece importantes informações prognósticas. Segundo Castagnetti *et al.* (2010), o grau e a duração da hiperlactatemia também estão correlacionados com o subsequente desenvolvimento de falência múltipla dos órgãos.

Uma alta concentração de triglicerídeos foi encontrada nos potros não sobreviventes em relação aos sobreviventes no momento do nascimento [30 (20-62,5)]. Armengou *et al.* (2013) em um estudo com potros internados com até 21 dias de idade também observou concentrações elevadas de triglicerídeos nos animais não sobreviventes. Nos momentos 12 e 24h as concentrações de triglicerídeos nos potros sépticos foi cerca de três vezes maior em relação ao grupo controle e não sépticos. Este resultado é semelhante a outros estudos (Barsnick *et al.*, 2011; Armengou *et al.*, 2013) que encontraram elevadas concentrações de triglicerídeos em potros neonatos sépticos em relação a potros saudáveis.

A mobilização de lipídeos é um processo controlado endocrinamente. Os hormônios que estimulam a lipólise são principalmente a adrenalina e o glucagon, que são secretados quando diminuem os níveis de glicose sanguínea (González e Silva, 2006). Em consequência da desregulação endócrina que ocorre em animais septicêmicos, da hipoglicemia e da intensa mobilização de lipídeos para obtenção de energia, ocorre um aumento das concentrações séricas de triglicerídeos.

Em humanos, a presença de hipertriglicidemia ao nascimento é a principal característica de alterações no metabolismo lipídico (Das *et al.*, 2009). Em equinos adultos hospitalizados com sinais de SIRS foram encontradas concentrações de triglicerídeos acima de 100 mg/dL, sugerindo que a SIRS pode predispor a hipertriglicidemia (Dunkel e McKenzie, 2013). Em nosso estudo os potros não sobreviventes apresentaram concentrações acima de 100 mg/dL a partir das 12h, sugerindo que altas concentrações de triglicerídeos após o nascimento em potros sépticos podem estar relacionadas com a não sobrevivência. Não há

informações prévias sobre o comportamento do colesterol em potros doentes e não há descrição dos limites fisiológicos ao nascimento, o que torna difícil a discussão dos dados. Em nosso estudo, foram observadas concentrações elevadas de colesterol desde o nascimento em potros sépticos (433 mg/dL) e não sobreviventes (407 mg/dL) em relação ao grupo controle (165 mg/dL) e não sépticos (155 mg/dL) e em potros sobreviventes (161 mg/dL). Em jumentos, os valores descritos de colesterol ao nascimento são de 151 mg/dL \pm 29,2 e estes valores tendem a ser constantes durante as primeiras oito semanas de vida (Sgorbini *et al.*, 2013), sendo semelhantes aos valores encontrados neste estudo. Os elevados valores de colesterol observado nos potros sépticos e não sobreviventes neste estudo pode estar relacionado com a insuficiência e imaturidade hepática (Kulisa *et al.*, 2005).

No momento do nascimento os valores de ureia não diferiram entre os grupos. A partir das 12h, foi observado um aumento das concentrações de ureia nos potros sépticos em relação ao grupo controle e aos potros não sépticos, sendo esse aumento frequentemente encontrado em neonatos debilitados ou severamente doentes, uma vez que a ureia aumenta em situações nas quais ocorre balanço energético negativo, bem como em situações em que há comprometimento renal (Axon e Palmer, 2008).

Os valores de creatinina ao nascimento foram maiores nos potros sépticos. A elevação nos níveis de creatinina ao nascimento pode ser um achado transitório em potros nascidos de éguas com placentite (Schott, 2011), entretanto, isto geralmente reflete mais uma alteração placentária do que uma doença renal primária (Axon e Palmer, 2008; Austin, 2013) e estes valores devem retornar aos níveis normais dentro das primeiras 24h de vida (Wilkins, 2011). Porém neste estudo foi observado que nos potros sépticos as concentrações de creatinina, embora com valores menores do que observados ao nascimento, mantiveram-se mais elevadas em relação aos demais grupos durante as primeiras 48h de vida. Condições de manutenção da hipercreatininemia podem estar relacionadas com a não sobrevivência em decorrência da hipoperfusão tecidual e consequente dano renal (Schott, 2011).

Ao nascimento, os valores das bilirrubinas não apresentaram diferença. A elevação dos níveis de bilirrubina direta nos potros sépticos nas 12h pode estar relacionada à falta de proteína carreadora ou transportadora necessária para o transporte da bilirrubina direta no fígado, conforme descrito por Bauer *et al.* (1984), em decorrência de imaturidade hepatocelular. Os potros sépticos apresentaram maiores valores de bilirrubina total e indireta nas 24 e 48h.

A hiperbilirrubinemia neonatal na primeira semana de vida é bem documentada e é caracterizada por um aumento das concentrações de bilirrubina total, principalmente atribuída

a um moderado aumento da bilirrubina indireta (Walldridge, 2014) e pode ser o resultado da destruição acelerada de eritrócitos fetais ou da imaturidade da função hepática (Bauer *et al.*, 1989).

Os valores de PPT não apresentaram diferença entre os grupos no momento do nascimento. No momento 12h e 48h observamos valores inferiores nos potros sépticos. Potros sépticos podem apresentar hipoproteinemia pelo catabolismo de imunoglobulinas (Axon e Palmer, 2008), portanto, a mensuração abaixo da variação normal em potros com 24h de idade, conforme encontrada neste estudo, deve ser um alerta para condições como sepse (Morresey, 2005).

As concentrações de fibrinogênio não diferiram entre os grupos ao nascimento. A hiperfibrinogenemia observada nos potros do grupo sépticos com 12 e 24h pode ser considerada um indicador de sepse e presença de processo inflamatório ainda na vida intrauterina, pois em potros com menos de 48h de vida valores elevados de fibrinogênio indicam uma resposta inflamatória de pelo menos 24 a 48h de duração (Brewer, 1990). A redução progressiva dos valores de fibrinogênio é utilizada como um indicador de resposta favorável (Axon e Palmer, 2008).

As concentrações de GGT nos potros sépticos foram menores em relação ao grupo controle e nos não sobreviventes em relação aos sobreviventes, sendo o mesmo observado por Armengou *et al.* (2013) que descreveu a atividade da enzima GGT em potros sépticos. Nos potros não sobreviventes as concentrações de GGT se mantiveram menores em relação aos sobreviventes nas 12 e 24h de vida. O mesmo foi observado por Gayle *et al.* (1998) em relação a sobrevivência, com concentrações inferiores no grupo dos não sobreviventes. Nos demais grupos houve um aumento progressivo da atividade de GGT. Barton e Le Roy (2007) descreveram que o aumento da enzima ocorre devido à maturação hepatocelular após o nascimento. Estes resultados diferem dos descritos por Axon e Palmer (2008) que descrevem aumento da atividade da GGT em situações de sepse e SIRS.

CONCLUSÃO

Potros sépticos nascidos de éguas com placentite ascendente demonstraram alterações no metabolismo energético, caracterizado pelo aumento dos níveis de triglicerídeos e colesterol, com hipoglicemia ao nascimento e redução na atividade da enzima hepática GGT, com elevação dos valores de lactato e ureia. Com relação à sobrevivência observamos que potros não sobreviventes apresentaram menores valores de glicose e GGT durante as 48h de vida e elevadas concentrações de lactato, triglicerídeos e colesterol. Marcadores bioquímicos

como glicose, triglicerídeos, colesterol e GGT podem ser utilizados como indicadores de comprometimento já ao nascimento e da presença de sepse, e podem ser utilizados como fatores prognósticos em potros doentes.

REFERÊNCIAS

- AOKI, T.; ISHII, M. Hematological and biochemical profiles in peripartum mares and neonatal foals (heavy draft horse). *J Equine Vet Sci.*, v.32, p.170-176, 2012.
- ARMENGOU, L.; CUNILLERAS, E.J.; RÍOS, J.; CESARINI, C.; VIU, J.; MONREAL, L. Metabolic and endocrine profiles in sick neonatal foals are related to survival. *J Vet Intern Med.*, v.27, p.567-575, 2013.
- AUSTIN, S.M. Assessment of the equine neonate in ambulatory practice. *Equine Vet Educ.*, v.25, p.585-589, 2013.
- AXON, J.E.; PALMER, J.E. Clinical pathology of the foal. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.*, v.24, p.375-385, 2008.
- BAILEY, C.S.; MACPHERSON, M.L.; POZOR, M.A. *et al.* Treatment efficacy of trimethoprim sulfamethoxazole, pentoxifylline and altrenogest in experimentally induced equine placentitis. *Theriogenol.*, v.74, p.402-412, 2010.
- BAIN, F.T. Management of the foal from the mare with placentitis: A clinician's approach. In: *Proceedings. Annual convention of the American Association of Equine Practitioners*, 2004, Denver, EUA, p.1419-1204.
- BARSNICK, R.J.I.M.; HURCOMBE, S.D.A.; SMITH, P.A.; SLOVIS, N.M.; SPRAYBERRY, K.A.; SAVILLE, W.J.A.; TORIBIO, R.E. Insulin, glucagon, and leptin in critically ill foals. *J Vet Intern Med.*, v.25, p.123-131, 2011.
- BARTON, M.H.; LE ROY, B. Serum bile acids concentrations in healthy and clinically ill Neonatal Foals. *J Vet Intern Med.*, v. 21, p.508-513, 2007.
- BARTON, M.H. Early recognition of the septicemic foal. In: *Proceedings. Annual convention of the American Association of Equine Practitioners*, 2011, Austin, EUA, p.101-109.
- BAUER, J.E.; HARVEY, J.W.; ASQUITH, R.L.; MCNULTY, P.K.; KIVIPELTO, J. Clinical chemistry reference values of foals during the first year of life. *Equine Vet J.*, v.16, p.361-363, 1984.
- BAUER, J.E.; ASQUITH, R.L.; KIVIPELTO, J. Serum biochemical indicators of liver function in neonatal foals. *Am J Vet Res.*, v.50, p.2037-2041, 1989.

- BREWER, B.D.; KOTERBA, A.M. Development of a scoring system for the early diagnosis of equine neonatal sepsis. *Equine Vet J.*, v.20, p.18-22, 1988.
- BREWER, B.D. Neonatal infection. In: KOTERBA, A.M.; DRUMMOND, W.H.; KOSCH, P.C. (Ed.). *Equine Clinical Neonatology*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1990. p.295-316.
- BUCCA, S. Diagnosis of the compromised equine pregnancy. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.*, v. 22, p.749 -761, 2006.
- CASTAGNETTI, C.; PIRRONE, A.; MARIELLA, J.; MARI, G. Venous blood lactate evaluation in equine neonatal intensive care. *Theriogenol.*, v.73, p.343-57, 2010.
- COHEN, N.D. Causes of and farm management factors associated with disease and death in foals. *J Am Vet Med Ass.*, v. 204, p.1644-1651, 1994.
- CORLEY, K.T.T.; DONALDSON, L.L.; FURR, M.O. Arterial lactate concentration, hospital survival, sepsis and SIRS in critically ill neonatal foals. *Equine Vet J.*, v.37, p.53-59, 2005.
- DAS, S.; MISRA, B.; ROUL, L.; MINS, N.T.; PATTNAIK, M.; BAIG, M.A. Insulin resistance and beta cell function as prognostic indicator in multi-organ dysfunction syndrome. *Metab Syndr Relat Disord.*, v.7, p.47-51, 2009.
- DUNKEL, B.; MCKENZIE III, H.C. Severe hypertriglyceridaemia in clinically ill horses: diagnosis, treatment and outcome. *Equine Vet J.*, v.35, p.590-595, 2003.
- FEIJÓ, L.S.; CURCIO, B.R.; HAETINGER, C. *et al.* Maturidade de potros nascidos de éguas com placentite. *Arq Bras Med Vet e Zootec.*, v.66 (6), p.1662-1670, 2014.
- GAYLE, J.M.; COHEN, N.D.; CHAFFIN, M.K. Factors associated with survival in septicemic foals: 65 cases (1988–1995). *J Vet Intern Med.*, v.12, p.140-146, 1998.
- GONZÁLEZ, F.H.D.; SILVA, S. C. *Introdução à bioquímica veterinária*. 2.ed. Porto Alegre: Editora da UFGRS, 2006. 364p.
- HOLLIS, A.R.; FURR, M.O.; MAGDESIAN, K.G.; AXON, J.E.; LUDLOW, V.; BOSTON, R.C.; CORLEY, K.T.T. Blood glucose concentrations in critically ill neonatal foals. *J Vet Intern Med.*, v.22, p.1223-1227, 2008.
- HONG, C.B.; DONAHUE, J.M.; GILES, R.C.; PETRITES-MURPHY, M.B.J.R.; POONACHA, K.B.; ROBERTS, A.W.; SMITH, B.J.; TRAMONTIN, R.R.; TUTTLE, P.A.; SWERCZEK, T.W. Etiology and pathology of equine placentitis. *J Vet Diagn Invest.*, v. 5, p.55-63, 1993.
- HURCOMBE, S.D.; TORIBIO, R.E.; SLOVIS, N.M.; SAVILLE, W.J.A.; MUDGE, M.C.; MACGILLIVRAY, K.; FRAZER, M.L. Calcium regulating hormones and serum calcium and magnesium concentrations in septic and critically ill foals and their association with survival. *J Vet Intern Med.*, v.23, p.335-343, 2009.

- KOTERBA, A.M. Neonatal asphyxia. In: KOTERBA, A.M.; DRUMMOND, W.H.; KOSCH, P.C. (Ed.). *Equine Clinical Neonatology*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1990. p.124-135.
- KULISA, M.; DLUGOSZ, B.; LUSZCZYNSKI, J.; PIESZKA, M.; SICINSKA, R. Cholesterol level in serum in a thoroughbred foals bred in two different studs. *Biotech Anim Husbandry*, v.21, p.77-80, 2005.
- MCKINNON, A.O. Maintenance of pregnancy. In: *Proceedings*. Annual Resort Symposium of the American Association of Equine Practitioners, 2009, Gold Coast, Austrália, p.81-117.
- MORRESEY, P.R. Prenatal and perinatal indicators of neonatal viability. *Clin. Tech. Equine Prac.*, v.4, p.238-249, 2005.
- PIRRONE, A.; MARIELLA, J.; GENTILINI, F.; CASTAGNETTI, C. Amniotic fluid and blood lactate concentrations in mares and foals in the early postpartum period. *Theriogenol.*, v.78, p.1182-1189, 2012.
- PIRRONE, A.; ANTONELLI, C.; MARIELLA, J.; CASTAGNETTI, C. Gross placental morphology and foal serum biochemistry as predictors of foal health. *Theriogenol.*, v.81, p.1293-1299, 2014.
- ROSSDALE, P.D.; OUSEY, J.C.; SILVER, M.; FOWDEN, A. Studies on equine prematurity 6: guidelines for assessment of foal maturity. *Equine Vet. Edu.*, v.16, p.300-302, 1984.
- ROSSDALE, P.D.; OUSEY, J.C.; CHAVATTE, P. Readiness for birth: an endocrinological duet between fetal foal and mare. *Equine Vet J.*, v. 24, p.96-99, 1997.
- SANCHEZ, L.C. Equine neonatal sepsis. *Vet Clin Equine.*, v. 21, p.273-293, 2005.
- SCHOTT, H.C. Review of azotemia in foals. In: *Proceedings*. Annual convention of the American Association of Equine Practitioners, 2011, San Antonio, EUA, p.328-334.
- SGORBINI, M.; BONELLI, F.; ROTA, A.; BARAGLI, P.; MARCHETTI, V.; CORAZZA, M. Hematology and clinical chemistry in amiana donkey foals from birth to 2 months of age. *J Equine Vet Sci.*, v.33, p.35-39, 2013.
- VAALA, W.E. Peripartum Asphyxia syndrome in foals. In: *Proceedings*. Annual convention of the American Association of Equine Practitioners, 1999, Albuquerque, EUA, p.247-253.
- WALDRIDGE, B.M. Review of serum chemistry interpretation in neonatal foals. In: *Proceedings*. Annual convention of the American Association of Equine Practitioners, 2014, Nashville, EUA, p.498-500.
- WHITWELL, K.E. Investigations into fetal and neonatal losses in the horse. *Vet Clin North Am Large Anim Pract.*, v. 2, p.313-31, 1980.
- WILKINS, P.A. The equine neonatal intensive care laboratory: point-of-care testing. *Clin. Lab. Med.*, v.31(1), p.125-137, 2011.

WOTMAN, K.; WILKINS, P.A.; PALMER, J.E.; BOSTON, R.C. Association of blood lactate concentration and outcome in foals. *J Vet Intern Med.*, v.23, p.598-605, 2009.

4 Considerações Finais

Os resultados deste trabalho demonstraram que potros sépticos provenientes de éguas com placentite apresentam alterações no metabolismo lipídico já ao nascimento. Estas alterações são caracterizadas pelo aumento dos níveis de triglicerídeos e colesterol, com hipoglicemia e alterações no metabolismo hepático e renal, com redução na atividade da enzima hepática GGT e elevação dos valores de lactato e ureia.

Os potros não sobreviventes demonstraram manutenção de hipoglicemia, com baixos valores GGT, juntamente com elevações nas concentrações de lactato, triglicerídeos e colesterol. Estes marcadores podem ser utilizados como ferramentas auxiliares no diagnóstico de sepse em potros provenientes de éguas com placentite logo após o nascimento e podem ser utilizados na determinação de um prognóstico quanto à sobrevivência destes potros dentro das primeiras 48h de vida.

Referências

AOKI, T.; ISHII, M. Hematological and biochemical profiles in peripartum mares and neonatal foals (Heavy Draft Horse). **Journal of Equine Veterinary Science**, v.32, n.3, p.170-176, 2012.

ARMENGOU, L.; CUNILLERAS, J. E.; RÍOS, J.; CESARINI, C.; VIU, J.; MONREAL, L. Metabolic and endocrine profiles in sick neonatal foals are related to survival. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.27, n.3, p.567-575, 2013.

AUSTIN, S. M. Assessment of the equine neonate in ambulatory practice. **Equine Veterinary Education**, v.25, n.11, p.585-589, 2013.

AXON, J. E.; PALMER, J. E. Clinical pathology of the foal. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v.24, n.2, p.357-85, 2008.

BAILEY, C. S.; MACPHERSON, M. L.; POZOR, M. A.; TROEDSSON, M. H. T.; BENSON, S.; GUIGUÈRE, S.; SANCHEZ, L. C.; LEBLANC, M. M.; VICKROY, T. W. Treatment efficacy of trimethoprim sulfamethoxazole, pentoxifylline and altrenogest in experimentally induced equine placentitis. **Theriogenology**, v.74, n.3, p.402-412, 2010.

BAIN, F. T. Management of the foal from the mare with placentitis: a clinician's approach. In: *Proceedings. Annual convention of the American Association of Equine Practitioners*, 2004, Denver, EUA, p.1419-1204.

BARSNICK, R. J. I. M.; TORIBIO, R. E. Endocrinology of the equine neonate energy metabolism in health and critical illness. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v.27, n.1, p.49-58, 2011.

BARSNICK, R. J. I. M.; HURCOMBE, S. D.; SMITH, P. A.; SLOVIS, N. M.; SPRAYBERRY, K. A.; SAVILLE, W. J. A.; TORIBIO, R. E. Insulin, glucagon and leptin in critically ill foals. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.25, n.1, p.123-131, 2011.

BARTON, M. H. Septicemia. In: PARADIS, M. R. **Equine Neonatal Medicine: A Case Based Approach**. Philadelphia: Elsevier, 2006. p.75-97.

BARTON, M. H.; LEROY, B. Serum bile acids concentrations in healthy and clinically ill neonatal foals. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.21, n.3, p.508-513, 2007.

BARTON, M. H. Early recognition of the septicemic foal. *Proceedings. Annual convention of the American Association of Equine Practitioners*, 2008, Austin, USA, p.101-109.

BAUER, J. E.; HARVEY, J. W.; ASQUITH, R. L.; MCNULTY, P. K.; KIVIPELTO, J. Clinical chemistry reference values of foals during the first year of life. **Equine Veterinary Journal**, v.16, n.4, p.361-363, 1984.

BAUER, J. E.; ASQUITH, R. L.; KIVIPELTO, J. Serum biochemical indicators of liver function in neonatal foals. **American Journal of Veterinary Research**, v.50, n.12, p.2037-2041, 1989.

BREWER, B. D.; KOTERBA, A. M. Development of a scoring system for the early diagnosis of equine neonatal sepsis. **Equine Veterinary Journal**, v.20, p.18-22, 1988.

BREWER, B. D.; KOTERBA, A. M.; CARTER, R. L.; ROWE, E. D. Comparison of empirically developed sepsis score with a computer generated and weighted scoring system for the identification of sepsis in the equine neonate. **Equine Veterinary Journal**, v.20, n.1, p.23-2424, 1988.

BREWER, B. D. Neonatal infection, In: KOTERBA, A. M.; DRUMMOND, W. H.; KOSCH, P. C. **Equine Clinical Neonatology**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1990. p.295-316.

BUCCA, S. Diagnosis of the compromised equine pregnancy. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v.22, n.3, p.749-761, 2006.

CASTAGNETTI, C.; RAMETTA, M.; TUDOR POMPEIA, R.; GOVONI, N.; MARIELLA, J. Plasma levels of ACTH and cortisol in normal and critically-ill neonatal foals. **Veterinary Research Communications**, v.32, Suppl.1, p127-129, 2008.

CASTAGNETTI, C.; PIRRONE, A.; MARIELLA, J. MARI, G. Venous blood lactate evaluation in equine neonatal intensive care. **Theriogenology**, v.73, p.343-57, 2010.

COHEN, N. D. Causes of and farm management factors associated with disease and death in foals. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.204, n.10, p.1644-1651, 1994.

CORLEY, K. T. T.; FURR, M. O. Evaluation of a score designed to predict sepsis in foals. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v.13, n.3, p.149-155, 2003.

CORLEY, K. T. T.; DONALDSON, L. L.; FURR, M. O. Arterial lactate concentration, hospital survival, sepsis and SIRS in neonatal foals. **Equine Veterinary Journal**, v.37, n.1 p.53-59, 2005.

CORLEY, K. T.; PEARCE, G., MAGDESIAN, K. G.; WILSON, W. D. Bacteraemia in neonatal foals: clinicopathological differences between Gram-positive and Gram-negative infections, and single organism and mixed infections. **Equine Veterinary Journal**, v.39, n.1, p.84-89, 2007.

DAS, U.N. Critical advances in septicemia and septic shock. **Critical Care**, v.4, n.5, p.290-296, 2000.

DAS, S.; MISRA, B.; ROUL, L.; MINS, N. T.; PATTNAIK, M.; BAIG, M. A. Insulin resistance and beta cell function as prognostic indicator in multi-organ dysfunction syndrome. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, v.7, n.1, p.47-51, 2009.

DUNKEL, B.; MCKENZIE III, H. C. Severe hypertriglyceridemia in clinically ill horses: diagnosis, treatment and outcome. **Equine Veterinary Journal**, v.35, n.6, p.590-595, 2003.

DUNKEL, B.; CORLEY, K. T. T. Pathophysiology, diagnosis and treatment of neonatal sepsis. **Equine Veterinary Education**, v.27, n, 2. p.92-98, 2015.

EVANS, T. W.; SMITHIES, M. ABC of dysfunction: Organ dysfunction. **British Medical Bulletin**, v.318, n. 7198, p.1606-1609, 1999.

FEIJÓ, L. S.; CURCIO, B. R.; HAETINGER, C.; PAZINATO, F.M.; KASINGER, S.; DOS SANTOS, R. S.; LADEIRA, S. R. L.; NOGUEIRA, C. E. W. Maturidade de potros nascidos de éguas com placentite. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.66, n.6, p.1662-1670, 2014.

FURR, M. O.; MCKENZIE, H. C. Equine neonatal sepsis: the pathophysiology of severe inflammation and infection. **Compendium on continuing education for veterinarians: equine edition**, v .23, n.7, p.661-672, 2001.

FURR, M. O. Systemic Inflammatory Response Syndrome, Sepsis, and Antimicrobial Therapy. **Clinical Techniques in Equine Practice**, v.2, n,1, p.3-8, 2003.

GAYLE, J. M.; COHEN, N. D.; CHAFFIN, M. K. Factors associated with survival in septicemic foals: 65 cases (1988–1995). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.12, p.140-146, 1998.

GILES, R. C.; DONAHUE, J. M.; HONG, C. B.; TUTTLE, P. A.; PETRITES-MRPHY, M. B.; POONACHA, K. B.; ROBERTS, A. W.; TRAMONTIN, R. R.; SMITH, B.; SWERCZEK, T. W. Causes of abortion, stillbirth, and perinatal death in horses: 3,527 cases (1986-1991). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.203, p.1170-1175, 1993.

GOLD, J. R.; DIVERS, T. J.; BARTON, M. H.; LAMB, S. V.; PLACE, N. J.; MOHAMMED, H. O.; BAIN, F. T. Plasma adrenocorticotropin, cortisol, and adrenocorticotropin/cortisol ratios in septic and normal-term foals. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.21, n.4, p.791-796, 2007.

GONZÁLEZ, F. H. D.; SILVA, S. C. Introdução à bioquímica veterinária. 2.ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS, 2006. 364p.

HART, K.; SLOVIS, N.; BARTON, M. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in hospitalized neonatal foals. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.23, n.4, p.901-912, 2009.

HART, K. A. Review of endocrine function during health and illness in neonatal foals. In: *Proceedings. Meeting Focus on the First Year of Life of the American Association of Equine Practitioners*, 2014, Phoenix, EUA.

HOFFMAN, A.; STAEMPFLI, H.; WILLAN, A. Prognostic variables for survival of neonatal foals under intensive care. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.6, n.2, p.89-95, 1992.

HOLLIS, A. R., FURR, M. O.; MAGDESIAN, K. G.; AXON, J. E.; LUDLOW, V.; BOSTON, R. C.; CORLEY, K. T. T. Blood glucose concentrations in critically ill neonatal foals. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.22, n.5, p.1223-1227, 2008.

HONG, C. B.; DONAHUE, J. M.; GILES, R. C.; PETRITES-MURPHY, M. B. JR.; POONACHA, K. B.; ROBERTS, A. W.; SMITH, B. J.; TRAMONTIN, R. R.; TUTTLE, P. A.; SWERCZEK, T. W. Etiology and pathology of equine placentitis. **Journal Veterinary Diagnostic and Investigation**, v.5, n.1, p.55-63, 1993.

HUGLES, S.; STOWE, C. J.; TROEDSSON, M. H. T. BALL, B. A.; SQUIRES, E. L. The athletic performance of Thoroughbred racehorses out of mares with suspected placentitis during gestation. **Journal of Equine Veterinary Science**, v.34, n.4, p.514-519, 2014.

HURCOMBE, S. D. A.; TORIBIO, R. E.; SLOVIS, N. M.; KOHN, C. W.; REFSAL, K.; SAVILLE, W.J.; MUDGE, M. C. Blood arginine vasopressin, adrenocorticotropin hormone, and cortisol concentrations at admission in septic and critically ill foals and their association with survival. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.22, n.3, p.639-647, 2008.

HURCOMBE, S. D. A.; TORIBIO, R. E.; SLOVIS, N. M.; SAVILLE, W. J.; MUDGE, M. C.; MACGILLIVRAY, K.; FRAZER, M. L. Calcium regulating hormones and serum calcium and magnesium concentrations in septic and critically ill foals and their association with survival. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.23, n.2, p.335-343, 2009.

HURCOMBE, S. D. Hypothalamic-pituitary gland axis function and dysfunction in horses. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v.27, n.1, p.1-17, 2011.

JANSSON, T.; POWELL, T. L. Human placental transport in altered fetal growth: does the placenta function as a nutrient sensor? A review. **Placenta**, v.27, p.91-97, 2006.

JEFFCOTT, L. B. Studies on passive immunity in the foal - I. Gamma-globulin and antibody variations associated with the maternal transfer of immunity and the onset of active immunity. **Journal of Comparative Pathology**, v.84, n.1, p.93-101, 1974.

KHARDORI, R.; CASTILLO, D. Endocrine and metabolic changes during sepsis: an update. **Medical Clinics of North America**, v.96, n.6, p.1095-1105, 2012.

KOTERBA, A. M. Neonatal asfixia. In: KOTERBA, A. M.; DRUMMOND, W. H.; KOSCH, P. C. **Equine Clinical Neonatology**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1990. p.124-135.

KULISA, M.; DLUGOSZ, B.; LUSZCZYNSKI, J.; PIESZKA, M.; SICINSKA, R. Cholesterol level in serum in a thoroughbred foals bred in two different studs. **Biotechnology in Animal Husbandry**, v.21, n.5-6, p.77-80, 2005.

LE BLANC, M. M. Immunologic considerations. In: KOTERBA, A. M.; DRUMMOND, W. H.; KOSCH, P. C. **Equine Clinical Neonatology**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1990. p. 275-294.

LE BLANC, M. M. Ascending Placentitis in the Mare: An Update. **Reproduction in Domestic Animals**, v.45, p.28-34, 2010.

MARCONI, A. M.; PAOLINI, C. L.; STRAMARE, L.; CETIN, I.; FENNESSEY, P. V.; PARDI, G.; BATTAGLIA, F. C. Steady state maternal-fetal leucine enrichments in normal and intrauterine growth-restricted pregnancies. **Pediatric Research**, v.46, n.1, p.114-119, 1999.

MARSH, P. S.; PALMER, J. E. Bacterial isolates from blood and their susceptibility patterns in critically ill foals: 543 cases (1991-1998). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.218, n.10, p.1608-1610, 2001.

MCAULIFFE, S. B. Neonatal examination, clinical procedures and nursing care. In: MCAULIFFE, S. B.; SLOVIS, N. M. **Atlas of Diseases and Disorders of the Foal**. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008. p.132-165.

MCKINNON, A. O. Maintenance of pregnancy. In: *Proceedings. Annual Resort Symposium of the American Association of Equine Practitioners*, 2009, Gold Coast, Austrália, p.81-117.

MORRESEY, P. R. Prenatal and perinatal indicators of neonatal viability. **Clinical Techniques in Equine Practice**, v.4, n.3, p.238-249, 2005.

NATHENS, A. B.; MARSHALL, J. C. Sepsis, SIRS, and MODS: What's in a name? **World Journal of Surgery**, v.20, n.4, p.386-391, 1996.

NEIL, K. M.; AXON, J. E.; BEGG, A. P.; TODHUNTER, P. G.; ADAMS, P. L.; FINE, A. E.; CARON, J. P.; ADKINS, A. R. Retrospective study of 108 foals with septic osteomyelitis. **Australian Veterinary Journal**, v.88, n.1-2, p.4-12, 2010.

NOGUEIRA, C. E. W.; LINS, L. Araujo. **Neonatologia equina**: vol. I. Pelotas: Editora e Gráfica Universitária da UFPel, 2009. 174p.

PARADIS, M. R. Update on neonatal septicemia. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v.10, n.1, p.109-135, 1994.

PIRRONE, A.; MARIELLA, J.; GENTILINI, F.; CASTAGNETTI, C. Amniotic fluid and blood lactate concentrations in mares and foals in the early postpartum period. **Theriogenology**, v.78, n.6, p.1182-1190, 2012.

PIRRONE, A.; ANTONELLI, C.; MARIELLA, J.; CASTAGNETTI, C. Gross placental morphology and foal serum biochemistry as predictors of foal health. **Theriogenology**, v.81, n.9, p.1293-1299, 2014.

RAISIS, A.; HODGSON, J.; HODGSON, D. Equine neonatal septicemia: 24 cases. **Australian Veterinary Journal**, v.73, n.4, p.137-140, 1996.

ROSSDALE, P. D.; OUSEY, J. C.; SILVER, M.; FOWDEN, A. Studies on equine prematurity 6: guidelines for assessment of foal maturity. **Equine Veterinary Journal**, v.16, n.4, p.300-302, 1984.

ROSSDALE, P. D.; OUSEY, J. C.; CHAVATTE, P. Readiness for birth: an endocrinological duet between fetal foal and mare. **Equine Veterinary Journal**, v.29, n.24, p.96-99, 1997.

ROSSDALE, P. D. The maladjusted foal: Influences of intrauterine growth retardation and birth trauma. In: *Proceedings. Annual convention of the American Association of Equine Practitioners*, 2004, Denver, EUA, p.75-126.

SANCHEZ, L. C. Equine Neonatal Sepsis. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v.21, n.1, p.273-293, 2005.

SANCHEZ, L. C. Neonatal Septicemia. In: SELLON, D. C.; LONG, M. **Equine Infectious Diseases**. Missouri: Saunders Elsevier, 2007. p.70-78.

SANCHEZ, L. C.; GUIGUÈRE, S.; LESTER, G. D. Factors associated with survival of neonatal foals with bacteremia and racing performance of surviving Thoroughbreds: 423 cases (1982–2007). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.233, n.9, p.1446-1452, 2008.

SESSLER, C.; SHEPERD, W. New concepts in sepsis. **Current Opinion in Critical Care**, v.8, n.5, p.465-472, 2002.

SCHOTT, H. C. Review of azotemia in foals. *Proceedings. Annual convention of the American Association of Equine Practitioners*, 2011, San Antonio, USA, p.328-334.

SGORBINI, M.; BONELLI, F.; ROTA, A.; BARAGLI, P.; MARCHETTI, V.; CORAZZA, M. Hematology and clinical chemistry in amiatina donkey foals from birth to 2 months of age. *Journal of Equine Veterinary Science*, v.33, n.1, p.35-39, 2013.

SMITH, L. J.; MARR, C. M.; PAYNE, R. J.; STONEHAM, S. J.; REID, S. W. What is the likelihood that Thoroughbred foals treated for septic arthritis will race? *Equine Veterinary Journal*, v.36, p.452-456, 2004.

STEEL, C. M.; HUNT, A. R.; ADAMS, P. L.; ROBERTSON, I. D.; CHICKEN, C.; YOVICH, J. V.; STICK, J. A. Factors associated with prognosis for survival and athletic use in foals with septic arthritis: 93 cases (1987-1994). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.215, p.973-977, 1999.

VAALA, W. E. Peripartum asphyxia syndrome in foals. *Proceedings. Annual convention of the American Association of Equine Practitioners*, 1999, Albuquerque, EUA, p.247-53.

WALDRIGDE, B. M. Review of serum chemistry interpretation in neonatal foals. In: *Proceedings. Annual convention of the American Association of Equine Practitioners*, 2013, Nashville, USA, p.498-500.

WEBER, E. J.; SANCHEZ, L. C.; GUIGÈRE, S. Re-evaluation of sepsis score. *Equine Veterinary Journal*, v.47, n.3, p.275-278, 2015.

WHITWELL, K. E. Investigations into fetal and neonatal losses in the horse. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, v.2, n.2, p.313-31, 1980.

WILKINS, P. A. The equine neonatal intensive care laboratory: point of care testing. *Clinics in Laboratory Medicine*, v.31, p.125-137, 2011.

WORT, S. J.; EVANS, T. W. The role of the endothelium in modulating vascular control in sepsis and related conditions. *British Medical Bulletin*, v.55, n.1, p.30-48, 1999.

WOTMAN, K.; WILKINS, P. A.; PALMER, J. E.; BOSTON, R. C. Association of blood lactate concentration and outcome in foals. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.23, p.598-605, 2009.

Anexos

Anexo A
Parecer da Comissão de Ética em Experimentação Animal



Pelotas, 05 de julho de 2010.

De: Prof. Dr. Orlando Antonio Lucca Filho
Pres. da Comissão de Ética e Experimentação Animal (CÊEA)

Para: Prof. Carlos Eduardo Wayne Nogueira
Departamento de Clínicas Veterinária
Faculdade de Veterinária

Senhor Professor:

A CEEA analisou o projeto intitulado: “**Alterações clínicas e metabólicas em potrões neonatos e sua relação com os achados ginecológicos e obstétricos na égua**”. Processo nº 23110.004750/2009-55 sendo de parecer **FAVORÁVEL** a sua execução considerando ser o assunto pertinente e a metodologia compatível com os princípios éticos em experimentação animal e com os objetivos propostos.

Solicitamos, após tomar ciência do parecer, reenviar o processo à CEEA.

Salientamos também a necessidade deste Projeto ser cadastrado junto ao Departamento de Pesquisa para posterior registro no COCEPE (Código para Cadastro nº CEEA 4750).

Sendo o que tínhamos para o momento, subscrevemo-nos.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Orlando Antonio Lucca Filho

Presidente da CEEA

Anexo B

Escore de sepsis desenvolvido por Brewer e Koterba (1988).

PARAMETER	SCORE					Score
	4	3	2	1	0	
History: 1. Placentitis, vulvar discharge, dystocia, long transportation of mare, mare sick, induced, prolonged gestation (> 365 days)		yes			no	
2. Premature (days of gestation)		< 300	300-310	311-330	> 330	
Clinical signs: 1. Petechiae, scleral injection		severe	moderate	mild	none	
2. Fever			> 102F	< 100F		
3. Hypotonia, coma, depression, seizure			marked	mild	normal	
4. Anterior uveitis, diarrhea, respiratory distress, swollen joints, open wounds		yes			none	
Laboratory Data: 1. PMN count (per μ l)		< 2,000	2,000 - 4,000 or > 12,000	8,000 – 12,000	normal	
2. Bands (per μ l)		> 200	50-200		none	
3. Any toxic change in PMN	marked	moderate	mild		none	
4. Fibrinogen (mg/dl)			> 600	400-600	< 400	
5. Blood glucose (mg/dl)			< 50	50-80	> 80	
6. IgG (mg/dl)	< 200	200-400	400-800		> 800	

Total points for this case _____