



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS  
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação  
Comissão de Residência Multiprofissional e em área Profissional da  
Saúde – COREMU**

**PROGRAMA DE RESIDÊNCIA  
MULTIPROFISSIONAL E EM ÁREA PROFISSIONAL DA SAÚDE**

## **MEDICINA VETERINÁRIA**

**UTILIZAÇÃO DO ALOPURINOL NA TERAPÊUTICA DE POTROS  
NASCIDOS DE ÉGUAS COM ALTERAÇÕES PLACENTÁRIAS**

**Luciana Oliveira de Araujo**

**Pelotas, RS, Brasil**

**2014**

Luciana Oliveira de Araujo

## **UTILIZAÇÃO DO ALOPURINOL NA TERAPÊUTICA DE POTROS NASCIDOS DE ÉGUAS COM ALTERAÇÕES PLACENTÁRIAS**

Trabalho de Conclusão de Residência Multiprofissional e em área profissional da saúde, como requisito parcial, para obtenção do grau de Especialista em Clínica Médica de Equinos, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas.

Data defesa: 07 de fevereiro de 2014

Banca examinadora:

Prof. Dr<sup>a</sup> Bruna da Rosa Curcio (Orientador)  
Doutor em Biotecnologia Agrícola pela Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Carlos Eduardo Wayne Nogueira  
Doutor em Medicina Veterinária pela Universidade Federal de Pelotas

Me Friedrich Frey Júnior  
Mestre em Medicina Veterinária pela Universidade Federal de Pelotas

## 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<sup>a</sup>. Bruna da Rosa Curcio, pela amizade, apoio e pelos ensinamentos. Obrigada por acreditar neste trabalho!

Ao meu noivo Felipe Calgarotto Borba, por todo amor 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, e ao meu irmão, Fernando Oliveira de Araujo, por todo amor, apoio e companheirismo. Agradeço de coração por tudo!

As amigas que encontrei pelo caminho. Cristiane de Lima Athayde, Fernanda Maria Pazinato, Verônica La Cruz Bueno e Letícia da Silva Souza.

Aos colegas de residência, Tomás Veza Bichueti, Fernanda Maria Pazinato, Lorena Soares Feijó, Alice Correa Santos e Patrícia Soares Vieira, pelo companheirismo durante este período.

Ao Haras Santa Maria de Araras, em especial aos médicos veterinários Friedrich Frey Junior e Silvano da Costa Paixão, pela amizade e oportunidade de realizar este trabalho.

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

Aos amigos, Alejandro Carlos Guglielminetti, Tomas Boullhesen Williams, Noelia Difa, Siobhan McAuliffe, Florencia Olaechea e Martina Deferrari pela acolhida, pela amizade e pelos bons momentos compartilhados!

Muito Obrigada!!!!

## SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	iv
LISTA DE FIGURAS.....	vi
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	vii
RESUMO.....	viii
1 INTRODUÇÃO.....	9
2 RELATÓRIO DE CASUÍSTICA.....	11
2.1 Ambulatório CEVAL.....	11
2.2 ECOSUL/ Polícia Rodoviária Federal.....	17
3. ARTIGO - Effects of an oral single dose administration of Allopurinol in Thoroughbred foals born from mares with placentitis.....	21
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	41
ANEXOS.....	42

## LISTA DE TABELAS

<b>TABELA 1:</b> Casuística acompanhada, divididas por sistemas durante a RMS no Ambulatório do CEVAL no período de 15 de março de 2012 a 15 de dezembro de 2013. ....	13
<b>TABELA 2:</b> Casuística acompanhada na área de clínica médica de equinos do sistema cardiovascular durante a RMS no Ambulatório do CEVAL no período de 15 de março de 2012 a 15 de dezembro de 2013. ....	13
<b>TABELA 3:</b> Casuística acompanhada na área de clínica médica de equinos do sistema nervoso durante a RMS no Ambulatório do CEVAL no período de 15 de março de 2012 a 15 de dezembro de 2013. ....	13
<b>TABELA 4:</b> Casuística acompanhada na área de clínica médica de equinos do sistema oftalmológico durante a RMS no Ambulatório do CEVAL no período de 15 de março de 2012 a 15 de dezembro de 2013. ....	14
<b>TABELA 5:</b> Casuística acompanhada na área de clínica médica de equinos do sistema gastrointestinal durante a RMS no Ambulatório do CEVAL no período de 15 de março de 2012 a 15 de dezembro de 2013. ....	14
<b>TABELA 6:</b> Casuística acompanhada na área de clínica médica de equinos do sistema genito-urinário durante a RMS no Ambulatório do CEVAL no período de 15 de março de 2012 a 15 de dezembro de 2013. ....	14
<b>TABELA 7:</b> Casuística acompanhada na área de clínica médica de equinos do sistema músculo-esquelético durante a RMS no Ambulatório do CEVAL no período de 15 de março de 2012 a 15 de dezembro de 2013. ....	15
<b>TABELA 8:</b> Casuística acompanhada na área de clínica médica de equinos do sistema respiratório durante a RMS no Ambulatório do CEVAL no período de 15 de março de 2012 a 15 de dezembro de 2013. ....	16
<b>TABELA 9:</b> Casuística acompanhada na área de clínica médica de equinos do sistema tegumentar durante a RMS no Ambulatório do CEVAL no período de 15 de março de 2012 a 15 de dezembro de 2013. ....	16
<b>TABELA 10:</b> Procedimentos cirúrgicos realizados no Hospital de Clínicas Veterinária da UFPel em equinos encaminhados do Ambulatório do CEVAL durante a RMS, no período de 15 de março de 2012 a 15 de dezembro de 2013. ....	17

<b>TABELA 11:</b> Alterações observadas em equinos apreendidos pela ECOSUL/Polícia Rodoviária Federal durante a RMS, no período de 15 de março de 2012 a 15 de dezembro de 2013. ....	19
<b>TABELA 12:</b> Procedimentos cirúrgicos realizados em equinos apreendidos pela ECOSUL/Polícia Rodoviária Federal durante a RMS no período de 15 de março de 2012 a 15 de dezembro de 2013.....	19
<b>TABELA 13:</b> Encaminhamento dos equinos apreendidos pela ECOSUL/Polícia Rodoviária Federal durante a RMS no período de 15 de março de 2012 a 15 de dezembro de 2013. ....	20

## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURA 1:</b> Número de atendimentos realizados durante a RMS no Ambulatório do CEVAL no período de 15 de março de 2012 a 31 de dezembro de 2012. ....	12
<b>FIGURA 2:</b> Número de atendimentos realizados durante a RMS no Ambulatório do CEVAL no período de 1º de Janeiro de 2013 a 15 de dezembro de 2013. ....	12
<b>FIGURA 3:</b> Mapa das rodovias sobre concessão da ECOSUL, com o número de animais apreendidos durante o período de 15 de março de 2012 a 15 de dezembro de 2013. ....	18

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

**°C:** Graus Celsius

**CEEA:** Comitê de Ética em Experimentação Animal

**CHCM:** Concentração de hemoglobina corpuscular média

**dL:** Decilitro

**ECOSUL:** Empresa Concessionária de Rodovias do Sul

**EDTA:** Ácido etilenodiamino tetra-acético

**fl:** Fentolitro

**g:** Grama

**h:** Horas

**HCV:** Hospital de Clínicas Veterinária

**IV:** Intravenoso

**JUP:** Junção útero-placentária

**Kg:** Quilograma

**L:** Litro

**lb:** Libras

**Mcal:** Megacaloria

**mEq:** Miliequivalente

**MHz:** Megahertz

**mg:** Miligrama

**mm<sup>3</sup>:** Milímetro cúbico

**O:** Oeste

**PSI:** Puro Sangue Inglês

**RDW:** Red cell distribution width

**RMS:** Residência multiprofissional e em área profissional da saúde

**RPM:** Rotação por minuto

**RS:** Rio Grande do Sul

**S:** Sul

**SE:** Erro padrão

**VCM:** Volume globular médio



## RESUMO

Araujo, Luciana Oliveira de. **Área de Medicina Veterinária - Clínica médica de Equinos**. 2014. 45f. Trabalho de conclusão do programa de Residência Multiprofissional e em área profissional da saúde – Medicina Veterinária/Coremu/UFPel.

A Residência multiprofissional e em área profissional da saúde na área de Medicina Veterinária, com concentração em clínica médica de equinos foi realizada no Hospital de Clínicas Veterinária da UFPel, no período de 15 de março de 2012 a 28 de fevereiro de 2014, sob orientação dos professores Dr<sup>a</sup>. Bruna da Rosa Curcio, Dr. Carlos Eduardo Wayne Nogueira e Dr. Charles Ferreira Martins. As atividades desenvolvidas foram relacionadas à rotina clínica e cirúrgica na área de equinos, e atividades de manejo dos animais apreendidos pela Empresa Concessionária de Rodovias do Sul (ECOSUL). Foram realizadas atividades no ambulatório do CEVAL, com atendimentos a equinos de tração do município de Pelotas e, no Jockey Clube de Pelotas, prestando auxílio médico veterinário aos animais nos dias de prova. Foram realizados treinamentos externos no Haras Santa Maria de Araras, com acompanhamento das atividades diárias realizadas e coletas de material de pesquisa; e no Centro de Reabilitação e Hospital Equino Kawell, participando da rotina clínica e cirúrgica em neonatologia. Durante o período de residência também foram acompanhadas atividades teóricas com discussões de casos clínicos e disciplinas teóricas. Foi desenvolvido durante o período o projeto de pesquisa intitulado “Utilização do Alopurinol na terapêutica de potros nascidos de éguas com alterações placentárias”. Neste relatório estão descritas as atividades realizadas durante a residência, o projeto de pesquisa desenvolvido e o artigo escrito a partir do estudo realizado.

Palavras-chave: Residência multiprofissional; Neonatologia equina; Alopurinol.

## 1 INTRODUÇÃO

A Residência Multiprofissional e em área profissional da saúde (RMS) – Medicina Veterinária com concentração em clínica médica de equinos foi realizada na Universidade Federal de Pelotas – UFPel, localizada no município de Pelotas, RS, Brasil, durante o período de 15 de março de 2012 à 28 de fevereiro de 2014, sob orientação da professora Dr<sup>a</sup>. Bruna da Rosa Curcio. O programa de Residência Multiprofissional na área de Medicina Veterinária iniciou no ano de 2012, sendo esta a primeira turma a concluir o programa. A RMS - Medicina Veterinária tem por finalidade aprofundar a formação acadêmica e científica de profissionais da área de Medicina Veterinária, com aperfeiçoamento profissional na rotina clínica, através do desenvolvimento do raciocínio, habilidades e procedimentos para o diagnóstico, prognóstico, tratamento e prevenção de doenças em equinos. O programa possibilita a interação entre profissionais da saúde, através de aulas ministradas sobre assuntos comuns a todas as áreas.

Neste período foram realizadas atividades teóricas do eixo transversal do programa de RMS, *rounds* semanais que constituíam o eixo transversal da área de concentração e *rounds* semanais do eixo específico da área profissional. Os cenários de atividade prática incluíram: o Hospital de Clínicas Veterinária da UFPel (HCV), destinado ao atendimento ambulatorial, clínico e cirúrgico, e internação, com realização de atividades de rotina clínica e cirúrgica, sob orientação de preceptores da área; Jockey Clube de Pelotas – Hipódromo da Tablada, no qual eram realizadas atividades de extensão com avaliação clínica e assistência médico-veterinária aos animais participantes das provas de corrida; ambulatório CEVAL, onde foram desenvolvidas atividades de extensão do Projeto “Ação Interdisciplinar de atenção a carroceiros e charreteiros na periferia de Pelotas”, que atende aproximadamente 500 famílias carentes da região do centro do município de Pelotas, RS, realizando atendimento à equinos de tração com atendimento ambulatorial e de triagem e fazenda da Palma, destinada as práticas de manejo e prática clínica a campo.

Durante o período de residência foram realizados treinamentos externos em dois locais: Haras Santa Maria de Araras, localizado no município de Aceguá, RS, realizando coleta de material para desenvolvimento de projetos de pesquisa e acompanhamento das atividades de rotina do haras e; Centro de Reabilitação e

Hospital Equino Kawell, localizado na cidade de Solís, província de Buenos Aires, Argentina, com realização de atividades no setor de cuidados intensivos em neonatologia.

Durante o período de residência foi desenvolvido o projeto de pesquisa intitulado “Utilização do Alopurinol na terapêutica de potros nascidos de éguas com alterações placentárias” (Anexo 1), que incluiu revisão de literatura, coleta de material a campo, análise laboratorial, análise dos dados e desenvolvimento do artigo intitulado “Efeitos da administração de Alopurinol por via oral em dose única em potros PSI nascidos de éguas com e sem alterações placentárias”.

## **2 RELATÓRIO DE CASUÍSTICA**

Durante o período de Residência Multiprofissional e em área profissional da Saúde (RMS) – área de Medicina Veterinária, de 15 de março de 2012 a 15 de dezembro de 2013, foram realizadas atividades de rotina clínica e cirúrgica no Hospital de Clínicas Veterinária da UFPel (HCV), em um regime de 60h semanais, sob orientação de preceptores da área, com atendimento de equinos: particulares, derivados do Ambulatório CEVAL, animais apreendidos pela ECOSUL/Polícia Rodoviária Federal e animais encaminhados pela prefeitura municipal de Pelotas, RS. Foram realizadas atividades de extensão no Jockey Clube de Pelotas – Hipódromo da Tablada, com avaliação clínica e assistência médico-veterinária aos animais participantes das provas de corrida e atividades de extensão no Projeto “Ação Interdisciplinar de atenção a carroceiros e charreteiros na periferia de Pelotas”, realizando atendimento à equinos de tração no ambulatório do CEVAL.

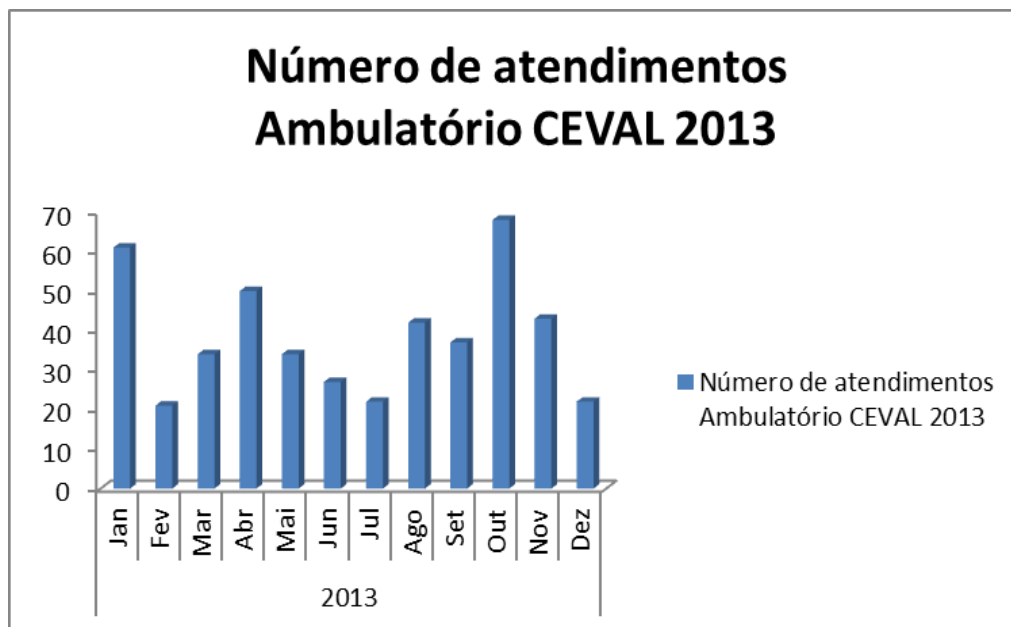
No período de 15 de março de 2012 à 15 de dezembro de 2013, foram realizados 204 atendimentos à animais de proprietários particulares. Dos atendimentos realizados 172 (84,3%) equinos receberam alta hospitalar e foram liberados, 20 (9,8%) foram submetidos à eutanásia devido ao agravamento do quadro clínico e/ou não responsividade ao tratamento instituído e 12 (5,9%) dos animais foram a óbito.

### **2.1 Ambulatório CEVAL**

Durante o período de 15 de março de 2012 a 15 de dezembro de 2013 foram realizados 681 atendimentos a animais de grande porte, sendo 674 atendimentos a equinos, um atendimento a asinino, quatro atendimentos a caprinos e dois atendimentos a bovinos. Dos 674 atendimentos a equinos, 372 atendimentos foram consultas de retorno de 99 animais, totalizando 302 equinos atendidos durante o período. Dos equinos atendidos 197 eram machos e 105 fêmeas. No ano de 2012 foram realizados 223 atendimentos e no ano de 2013 foram realizados 461 atendimentos. As figuras 1 e 2 apresentam o número de atendimentos realizados por mês nos anos de 2012 e 2013, respectivamente.



**FIGURA 1:** Número de atendimentos realizados durante a RMS no Ambulatório do CEVAL no período de 15 de março de 2012 a 31 de dezembro de 2012 (n=223).



**FIGURA 2:** Número de atendimentos realizados durante a RMS no Ambulatório do CEVAL no período de 1º de Janeiro de 2013 a 15 de dezembro de 2013 (n=461).

A tabela 1 apresenta a casuística acompanhada durante a RMS no ambulatório do CEVAL, dividida por sistemas durante o período de 15 de março de 2012 a 15 de dezembro de 2013. A casuística acompanhada dividida por sistema cardiovascular, nervoso, oftalmológico, gastrointestinal, genitourinário, músculo-

esquelético, respiratório e tegumentar está listada nas tabelas 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 e 9 respectivamente.

**TABELA 1: Casuística acompanhada, divididas por sistemas durante a RMS no Ambulatório do CEVAL no período de 15 de março de 2012 a 15 de dezembro de 2013.**

<b>Sistema</b>	<b>Quantidade</b>	<b>%</b>
Cardiovascular	04	1,14
Gastrointestinal	32	9,14
Genitourinário	49	14,00
Músculo-Esquelético	119	34,00
Nervoso	03	0,86
Oftalmológico	11	3,14
Respiratório	47	13,43
Tegumentar	85	24,29
<b>Total</b>	<b>350</b>	<b>100</b>

**TABELA 2: Casuística acompanhada na área de clínica médica de equinos do sistema cardiovascular durante a RMS no Ambulatório do CEVAL no período de 15 de março de 2012 a 15 de dezembro de 2013.**

<b>Casuística</b>	<b>Quantidade</b>	<b>%</b>
Babesiose	02	50,00
Flebite	02	50,00
<b>Total</b>	<b>04</b>	<b>100</b>

**TABELA 3: Casuística acompanhada na área de clínica médica de equinos do sistema nervoso durante a RMS no Ambulatório do CEVAL no período de 15 de março de 2012 a 15 de dezembro de 2013.**

<b>Casuística</b>	<b>Quantidade</b>	<b>%</b>
Intoxicação por ivermectina	01	33,33
Tétano	02	66,67
<b>Total</b>	<b>03</b>	<b>100</b>

**TABELA 4: Casuística acompanhada na área de clínica médica de equinos do sistema oftalmológico durante a RMS no Ambulatório do CEVAL no período de 15 de março de 2012 a 15 de dezembro de 2013.**

<b>Casuística</b>	<b>Quantidade</b>	<b>%</b>
Obstrução ducto nasolacrimal	10	90,91
Úlcera de córnea	01	09,09
<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>100</b>

**TABELA 5: Casuística acompanhada na área de clínica médica de equinos do sistema gastrointestinal durante a RMS no Ambulatório do CEVAL no período de 15 de março de 2012 a 15 de dezembro de 2013.**

<b>Casuística</b>	<b>Quantidade</b>	<b>%</b>
Cisto dentígero	02	6,45
Diarréia	03	9,68
Desgaste irregular dos dentes	01	3,23
Endoparasitose	04	12,91
Obstrução esofágica	02	6,45
Pontas de esmalte	06	19,35
Síndrome cólica	13	41,93
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

**TABELA 6: Casuística acompanhada na área de clínica médica de equinos do sistema genitourinário durante a RMS no Ambulatório do CEVAL no período de 15 de março de 2012 a 15 de dezembro de 2013.**

<b>Casuística</b>	<b>Quantidade</b>	<b>%</b>
Diagnóstico de gestação	36	73,47
Endometrite	01	2,04
Fístula em anel peniano	01	2,04
Fístula mamária	01	2,04
Laceração cérvix	01	2,04
Lesão em prepúcio/pênis	06	12,25
Priapismo	01	2,04
Piometra	01	2,04
Retenção placentária	01	2,04
<b>Total</b>	<b>49</b>	<b>100</b>

**TABELA 7: Casuística acompanhada na área de clínica médica de equinos do sistema músculo-esquelético durante a RMS no Ambulatório do CEVAL no período de 15 de março de 2012 a 15 de dezembro de 2013.**

<b>Casuística</b>	<b>Quantidade</b>	<b>%</b>
Artrite séptica	01	0,84
Artrose articulação metacarpofalangeana	01	0,84
Atrofia muscular secundária a trauma	03	2,52
Caquexia/emagrecimento progressivo	08	6,72
Claudicação	16	13,43
Deformidades angulares em potros	02	1,68
Deformidades de casco	07	5,90
Deformidades flexurais	07	5,90
Exostose articulação metacarpofalangeana	01	0,84
Ferrageamento/casqueamento inadequado	19	15,97
Fibrose TFDP e TDFS	04	3,36
Fratura côndilo medial da Tíbia	01	0,84
Fratura de 3º falange	01	0,84
Hematoma sub-solear	05	4,20
Laminite crônica	04	3,36
Miosite	04	3,36
Osteodistrofia fibrosa	01	0,84
Perfuração sola	05	4,20
Pododermatite séptica	08	6,72
Politraumatismo por colisão	01	0,84
Rotação de 3º falange	01	0,84
Ruptura de TFDP	01	0,84
Subluxação articulação atlanto-occipital	01	0,84
Tenossinovite	13	10,92
Trauma	04	3,36
<b>Total</b>	<b>119</b>	<b>100</b>



**TABELA 8: Casuística acompanhada na área de clínica médica de equinos do sistema respiratório durante a RMS no Ambulatório do CEVAL no período de 15 de março de 2012 a 15 de dezembro de 2013.**

<b>Casuística</b>	<b>Quantidade</b>	<b>%</b>
Adenite equina	23	48,94
Influenza equina	21	44,68
Pneumonia	02	4,25
Rinosporidiose	01	2,13
<b>Total</b>	<b>47</b>	<b>100</b>

**TABELA 9: Casuística acompanhada na área de clínica médica de equinos do sistema tegumentar durante a RMS no Ambulatório do CEVAL no período de 15 de março de 2012 a 15 de dezembro de 2013.**

<b>Casuística</b>	<b>Quantidade</b>	<b>%</b>
Abcessos	20	23,53
Abcessos submandibulares	03	3,53
Carcinoma células escamosas	04	4,71
Dermatite alérgica	04	4,71
Dermatofilose	06	7,07
Dermatofitose	03	3,53
Ectoparasitose	01	1,17
Hérnia Abdominal	01	1,17
Lacerações/escoriações pele	39	45,88
Melanoma	01	1,17
Sarcóide	03	3,53
<b>Total</b>	<b>85</b>	<b>100</b>

Dos 302 animais atendidos no ambulatório CEVAL, 278 animais foram encaminhados para revisão de rotina e 209 para tratamento anti-helmíntico. Foram realizados 48 encaminhamentos para o Hospital de Clínicas Veterinária da UFPel, para realização de procedimentos cirúrgicos eletivos ou tratamento clínico-cirúrgico. A tabela 10 apresenta os procedimentos cirúrgicos realizados durante o período de RMS.

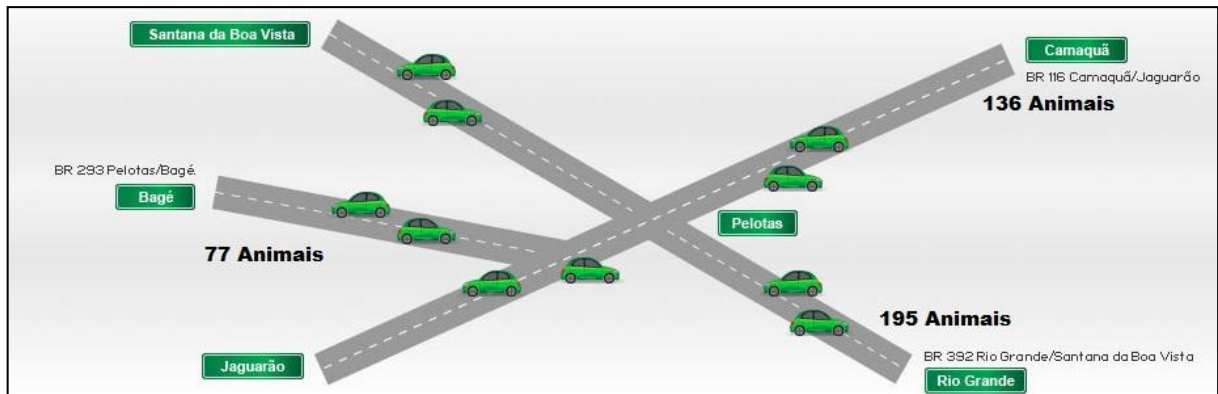
**TABELA 10: Procedimentos cirúrgicos realizados no Hospital de Clínicas Veterinária da UFPel em equinos encaminhados do Ambulatório do CEVAL durante a RMS, no período de 15 de março de 2012 a 15 de dezembro de 2013.**

<b>Procedimentos cirúrgicos</b>	<b>Quantidade</b>	<b>%</b>
Exérese massas/pólipos/tec. granulação	09	32,14
Falectomia Parcial	01	3,57
Herniorrafia	01	3,57
Orquiectomia eletiva	12	42,86
Reconstrução Pavilhão auricular	01	3,57
Tenotomia TDFP	04	14,29
<b>TOTAL</b>	<b>28</b>	<b>100</b>

## **2.2 ECOSUL/ Polícia Rodoviária Federal**

O Hospital de Clínicas Veterinária da UFPel mantém convênio com a Empresa Concessionária de Rodovias do Sul (ECOSUL) e com a Polícia Rodoviária Federal para recolhimento e tratamento dos animais soltos em rodovias concedidas à empresa. No momento de recebimento dos equinos apreendidos era realizado procedimento padrão de ingresso no HCV, com pesagem, resenha, tratamento anti-helmíntico, chipagem, administração de vacinas antirrábica e contra adenite equina e, nas fêmeas, era realizado exame ginecológico. Os animais recebidos pelo convênio HCV/ECOSUL permaneciam no HCV durante um período de 90 dias, durante os quais estavam disponíveis para retirada pelos proprietários. Os equinos eram mantidos em piquetes no HCV e em campo com pastagem cultivada no Centro Agropecuário da Palma, onde recebiam arraçoamento duas vezes ao dia, momento no qual era realizada inspeção visual dos animais para verificação de quaisquer alterações. Era realizada vacinação anual antirrábica e trimestral contra adenite equina. Os animais eram submetidos a tratamento anti-helmíntico a cada dois meses, com rotação de princípios ativos. Nas fêmeas prenhas era realizado acompanhamento gestacional mensal até o parto. Após o período de 90 dias, os animais eram encaminhados para leilão realizado pela Polícia Rodoviária Federal.

A figura 3 apresenta o número total de animais (equinos, bovinos, ovinos e suínos) apreendidos no período de 15 de março de 2012 a 15 de dezembro de 2013, em cada rodovia sobre concessão da ECOSUL. Foram realizadas 15 apreensões nas BR 471 (13 animais) e BR 604 (2 animais), duas rodovias não concedidas à Ecosul, sendo estas apreensões, um auxílio prestado pela empresa à Polícia Rodoviária Federal.



**FIGURA 3: Mapa das rodovias sobre concessão da ECOSUL, com o número de animais apreendidos durante o período de 15 de março de 2012 a 15 de dezembro de 2013.**

No período de 15 de março de 2012 a 15 de dezembro de 2013 foram recebidos 423 animais, sendo 337 Equinos (192 machos e 145 fêmeas), 80 Bovinos, 03 ovinos e 03 suínos. Dos equinos recebidos 329 foram apreendidos por estarem soltos em via pública, sem apresentarem lesões aparentes, e 08 foram envolvidos em acidentes de trânsito. Dos animais envolvidos em acidentes de trânsito, 03 não apresentaram lesões, 02 apresentavam fraturas múltiplas e 03 apresentavam lacerações em diferentes regiões do corpo. Durante o período de permanência dos equinos no HCV foram observadas as alterações descritas na tabela 11. No período de permanência dos animais, quando da observação de alterações/enfermidades, os animais eram avaliados e era estabelecido tratamento clínico e/ou cirúrgico.

**TABELA 11: Alterações observadas em equinos apreendidos pela ECOSUL/Polícia Rodoviária Federal durante a RMS, no período de 15 de março de 2012 a 15 de dezembro de 2013.**

<b>Alterações</b>	<b>Quantidade</b>	<b>%</b>
Adenite equina	17	41,46
Alterações oculares	03	7,32
Caquexia	01	2,44
Escoriações pele	02	4,88
Exostose Articulação Metacarpo-falangeana	01	2,44
Funiculite	09	2,44
Hérnia parede Abdominal	01	2,44
Laceração prepúcio	01	2,44
Lacerações membros	07	17,07
Septicemia	01	2,44
Síndrome cólica	06	14,63
<b>TOTAL</b>	<b>41</b>	<b>100</b>

Foram realizados 38 procedimentos cirúrgicos nos equinos apreendidos pela ECOSUL, conforme tabela 12.

**TABELA 12: Procedimentos cirúrgicos realizados em equinos apreendidos pela ECOSUL/Polícia Rodoviária Federal durante a RMS no período de 15 de março de 2012 a 15 de dezembro de 2013.**

<b>Procedimento realizado</b>	<b>Quantidade</b>	<b>%</b>
Exérese tecido granulação exuberante	08	21,05
Herniorrafia	01	2,63
Laparotomia exploratória	02	5,26
Reconstrução Palpebral	01	2,63
Orquiectomia eletiva	18	47,37
Vulvoplastia	08	21,05
<b>Total</b>	<b>38</b>	<b>100</b>

O encaminhamento dos animais recebidos no HCV durante o período de residência está descrito na tabela 13.

**TABELA 13: Encaminhamento dos equinos apreendidos pela ECOSUL/Polícia Rodoviária Federal durante a RMS no período de 15 de março de 2012 a 15 de dezembro de 2013.**

<b>Encaminhamento</b>	<b>Quantidade</b>	<b>%</b>
Encontram-se no HCV	70	20,77
Eutanásias	9	2,67
Liberados	166	49,26
Leiloados	75	22,26
Óbitos	17	5,04
<b>Total</b>	<b>337</b>	<b>100</b>

### 3. ARTIGO

#### **EFFECTS OF AN ORAL SINGLE DOSE ADMINISTRATION OF ALLOPURINOL IN THOROUGHBRED FOALS BORN FROM MARES WITH PLACENTITIS**

Luciana, O. de Araujo; Carlos E.W. Nogueira; Fernanda Maria Pazinato, Friedrich F. Júnior; Letícia S. Souza; Silvano Costa Paixão; Bruna da R. Curcio

**Artigo submetido à revista** Journal of the American Veterinary Medical Association

## Artigo

### **Effects of an oral single dose administration of Allopurinol in Thoroughbred foals born from mares with placentitis**

Luciana O. de Araujo, DVM, SPC; Carlos E. W. Nogueira, DVM, PhD; Fernanda M. Pazinato, DVM, SPC; Friedrich F. Junior, DVM, MS; Letícia S. Souza; Silvano C. Paixão, DVM; Bruna R. Curcio, DVM, PhD

From the Department of Veterinary Clinics, Veterinary College, Federal University of Pelotas, Pelotas, RS, Brazil; and Santa Maria de Araras Farm. Dr. Araujo present address is Clinics Veterinary Hospital, Campus Universitário, s/n, PoBox 354, Pelotas, RS, Brasil 96160-000

This manuscript represents a portion of a thesis submitted by Dr. Araujo to the Federal University of Pelotas, Department of Veterinary Clinics, as partial fulfillment of the requirements for a Specialist's Degree in Veterinary Medicine.

Supported by the Coordination for the improvement of Higher Education Personnel (CAPES), Rio Grande do Sul Research Foundation (FAPERGS), National Council for Scientific and Technological Development (CNPq).

The authors thanks to the Santa Maria de Araras Farm for her constant support and attention in the development of this project.

There is no conflict of interest that could be perceived as prejudicing the impartiality of the research reported.

Address correspondence to Dr. Araujo at [luaraujo\\_sm@hotmail.com](mailto:luaraujo_sm@hotmail.com)

**Objective:** To evaluate the effects of administration of Allopurinol on hematological and serum biochemical variables in foals born from mares with placentitis.

**Design:** Prospective experimental study.

**Animals:** Ten healthy foals and ten foals from mares with placentitis.

**Procedures:** The animals were divided into two groups: Healthy foals, born from healthy mares, and Placentitis foals, born from mares with placentitis. Five foals from each group were randomly assigned to a treatment or control group. The treatment groups received Allopurinol (40 mg/kg [18,14 mg/lb]) PO six hours after birth. At birth, we began clinical evaluation and time from birth to the observation of postural and behavioral reflexes. Blood samples were collected at birth (0) and at 6, 12 and 24 hours, and outcome hematological variables were measured. Serum calcium, chloride, creatinine, phosphorus, glucose, lactate and magnesium concentrations were also measured.

**Results:** Placentitis foals presented leukopenia and neutropenia compared with the Healthy foals, regardless of the treatment used. The WBC and granulocyte counts were lower in the Placentitis foals that were untreated at 12 hours. No adverse effects, such as hypersensitivity, cutaneous reactions or hematological changes related to the use of Allopurinol, were detected. Treated Placentitis foals showed higher serum calcium within 12 hours. Treated Placentitis foals also showed higher glucose levels compared to untreated Placentitis foals.

**Conclusions and Clinical Relevance:** Administration of Allopurinol PO in foals born from mares with placentitis did not result in adverse effects in serum biochemical and hematological parameters and assisted in stabilizing serum calcium and glucose levels.

## **Introduction**

The mortality of foals born from mares with placental alterations represents the most common cause of foal loss in equine breeding.<sup>1</sup> These foals can be born prematurely (<300 days) and range from a small size and under-developed organs to a full-size foal nearer to full-term



gestation with no or minimal alterations.<sup>2</sup> Foals born from mares with placental abnormalities are at-risk foals.<sup>3</sup> The impact of maternal or placental disorders on the intrauterine environment generally results in fetal or neonatal compromise that is due to one or a combination of three mechanisms: hypoxia, infection, and derangement of in utero development.<sup>1</sup> Asphyxia is the result of impaired oxygen delivery to cells and usually results from a combination of hypoxemia (decreased oxygen concentration in the blood) and ischemia (decreased tissue perfusion).<sup>4</sup> Experimental studies suggest that the most deleterious effects to the nervous system after acute hypoxic-ischemic insult occur during the reperfusion phase, during which cytotoxic free radicals are formed. The accumulation of hypoxanthine metabolites in the brain during the hypoxic period induces the additional production of superoxides and hydroxyl radicals (oxidative stress).<sup>5</sup> Oxidative stress is an important element in the damage suffered in foals after a hypoxic-ischemic insult. The brain of the foal is very susceptible to oxidative damage due to its high rate of oxygen consumption, and because it contains low concentrations of endogenous antioxidants and high concentrations of polyunsaturated acids that are vulnerable to lipid peroxidation.<sup>6</sup> Experimental and clinical studies in human neonatology have proposed several drugs as alternative therapies to help block the progression of damage and/or improve the repair of injured tissue. However, the small window of time during which they should be administered (no later than 6 hours after birth) is a limitation.<sup>6</sup> These studies describe Allopurinol as one of the few drugs that promotes neuroprotection in cases of neonatal asphyxia.<sup>7</sup> Based on studies in human neonatology, a component therapy approach was developed to treat at-risk foals that includes antioxidants as Allopurinol and neuroprotective medications. The hope is that if these medications are given early, they may forestall the development of clinical signs due to birth asphyxia.<sup>2</sup> Allopurinol is a drug that acts by inhibiting the enzymes xanthine oxidase and xanthine dehydrogenase. Allopurinol is metabolized by xanthine oxidase to its active metabolite oxypurinol. Oxypurinol forms a stable complex with xanthine oxidase and is a strong non-competitive inhibitor

of xanthine oxidase.<sup>8</sup> The formation of oxypurinol, along with its long persistence in tissues, is largely responsible for the pharmacological action of Allopurinol.<sup>9</sup>

Although Allopurinol is used as an antioxidant drug in the treatment of foals suffering from hypoxic-ischemic events, the efficacy of this drug in the reduction of cerebral injury in equine medicine is poorly understood, particularly regarding adverse events and hematologic changes. The aim of this study was to evaluate hematological and serum biochemical parameters from birth until 24 hours of life in foals born from mares presenting placental alterations and foals born from unaffected mares after administration of a single dose of Allopurinol PO.

### **Materials and methods**

**Animals:** Twenty newborn thoroughbred foals from a farm in the south of Brazil (31°51'55"S; 54°10'02"O) were used in this study. The mean body weight of the foals was 53.5 kg (117.95; range, 44 to 62 kg [97 to 136.69 lb]). The study was performed from August to October 2013, after approval by the Ethics Committee on Animal Experimentation of the University of Pelotas (UFPel) (CCEA n°0125). In the farm, all mares were maintained in a semi-extensive system with a balanced diet that guaranteed 12% protein and 27.5 mCal of digestible energy. They were provided free access to water.

Daily observation of the mares was performed during feeding for clinical signs of placentitis: any vulvar discharge and early udder development. Monthly, transrectal palpation and ultrasound examination was performed for fetal and placental assessment.

The combined thickness of the uterus and the placenta (CTUP) was measured at the placentocervical junction (transrectally) from the fifth month of pregnancy, with a 5 MHz linear transducer.<sup>10</sup> Mares with clinical signs and/or thickening of the CTUP were given Trimethoprim Sulfamethoxazole<sup>a</sup> (25 mg/Kg [11,34 mg/lb] IV, q 12 h) and Flunixin

Meglumine<sup>b</sup> (1.1 mg/Kg [0,50 mg/lb] IV, q 12 h) for 10 days and Altrenogest<sup>c</sup> (0.044 mg/Kg [0,02 mg/lb], PO, q 24 h) until delivery.

Thirty days prior to the date of delivery, the mares were kept in paddocks near the maternity barn until the moment of delivery. After rupture of the chorioallantois, the mares were brought to stables for assisted foaling. Immediately after expulsion, the fetal membranes were weighed and evaluated grossly for completeness and abnormalities<sup>11</sup>. Samples were procured from the pregnant horn, non-pregnant horn, uterine bifurcation, uterine body, three parts of umbilical cord, and the cervical star area. Any other area that was grossly abnormal was also sampled. All samples were preserved in formalin prior to histopathologic analysis. Histological section (3-5 µm thick) were mounted on 1x3” glass slides and stained with hematoxylin and eosin for evaluation by a board-certified veterinary pathologist.

Included in the placentitis group were mares with clinical signs (vulvar discharge and premature udder development), thickening of the CTUP and/or separation of the placenta at the area of the cervical star based on the ultrasound exam. Placentitis was confirmed post-foaling when the histologic evaluation of the placenta showed more than one area of inflammatory infiltrates, lymphohistiocytic or neutrophilic cellular infiltrate, with areas of chorionic villi necrosis, ulcerations, and considerable inflammatory infiltrates in the placental stroma.

**Allopurinol administration:** The foals were divided into two groups: 1) Healthy foals (n=10), foals were born by eutocic delivery of mares without gestational and placental changes, 2) Placentitis foals (n=10), foals were born by eutocic delivery of mares with confirmed placentitis. At the sixth hour of life (6 h), five foals from each group received Allopurinol<sup>d</sup> (300 mg) in a single oral dose of 40 mg/kg (18.14 lb/kg). Ten remaining animals did not receive any medication and served as the healthy and placentitis control groups. The single dose used was established from neonatal humans studies with severe asphyxia, by

using a single high dose of Alopurinol, 40 mg/kg (18.14 lb/kg) IV.<sup>2,12</sup> The foals not received any other medication during the first 24 hours of life.

**Clinical evaluation, sample collection and assays:** At birth, foals were submitted to clinical evaluation with assessment of neuromuscular reflexes and behavioral signs, staining of the oral and conjunctival mucous membranes and the observation of episcleral vessels. Venous blood was collected by puncturing the jugular vessel (vacutainer 30x8) at birth (0 h) and at 6, 12 and 24 hours of life. The samples were collected in tubes containing EDTA and in tubes without anticoagulant for hemogram and serum biochemistry analyses, respectively. The samples containing EDTA were kept at room temperature until processing in an automatic analyzer<sup>e</sup>. Erythrocyte concentration, hemoglobin count, platelet count, packed cell volume (PCV), white blood cell count (WBC) and measure of granulocytes, lymphocytes and monocytes were evaluated. The blood samples that were collected in tubes without anticoagulant were centrifuged at 1000 RPM for 15 minutes, and serum aliquots were separated, placed in *Eppendorf* tubes and cryopreserved at -80 ° C for later analysis. Serum levels were evaluated for glucose (glucose Liquiform - Labtest®), enzyme lactate (lactate enzymatic - Labtest®), chlorides (Chlorides - Labtest®), magnesium (Mg - Labtest®), creatinine (Creatinine Labtest®), phosphorus (Phosphorus - Labtest®) and calcium (calcium Liquiform - Labtest®) using spectrophotometric diagnostic kits<sup>f</sup>. Samples were evaluated in a semi-automatic biochemical system<sup>g</sup>.

**Statistical analysis:** Data were subjected to the Shapiro Wilk test and the proven normality. For comparison of data from Healthy and Placentitis foals, Student's t-test was performed for quantitative variables and a chi-square test for categorical variables. For comparing the groups according to the treatment time, descriptive statistics, analysis of variance (General AOV) and comparison between means by LSD test were performed using Statistix 9.0<sup>®</sup>. <sup>h</sup>Significance was set at  $P \leq 0.05$ .

## Results

**Early evaluation:** In Placentitis foals, we observed congested conjunctival mucous in 40% of animals, jaundice in 30% and pale mucous membranes in 30%. In the Healthy foals we found normal episcleral vessels in 90% of animals, while 60% of animals showed blood vessel engorgement in the eye. Table 1 shows the values for neuromuscular reflexes, behavioral signs and hematological and biochemical evaluation of foals at birth. The Placentitis group developed leukopenia with neutropenia, differing from the Healthy foals.

**Table 1:** Mean and standard error (SE) for the time from birth to the observation of postural and behavioral reflexes, hematology and biochemistry at the birth, in Healthy foals and Placentitis foals.

PARAMETERS	HEALTHY	PLACENTITIS
	FOALS	FOALS
	(MEAN $\pm$ SE)	(MEAN $\pm$ SE)
Time for adopt sternal recumbency (min)	5.80 $\pm$ 1.07	5.80 $\pm$ 3.42
Time taken to begin suckling reflex (min)	33.70 $\pm$ 3.29	33.30 $\pm$ 2.67
Time to stand (min)	32.20 $\pm$ 2.81	39.70 $\pm$ 10.35
Time to nurse from mare (min)	54.20 $\pm$ 5.29	45.40 $\pm$ 5.55
Time to passage meconium (min)	61.50 $\pm$ 7.26	42.20 $\pm$ 7.00
Red blood cells (x10 <sup>12</sup> /L)	9.56 $\pm$ 0.17	9.14 $\pm$ 0.45
Hemoglobin (g/L)	146.70 $\pm$ 2.16	138.7 $\pm$ 5.75
Hematocrit (%)	39.70 $\pm$ 0.50	38.72 $\pm$ 1.71
Total Leukocytes (mm <sup>3</sup> )	8450 $\pm$ 660.68 <sup>a</sup>	5650 $\pm$ 881.07 <sup>b</sup>
Granulocytes (mm <sup>3</sup> )	5790 $\pm$ 566.7 <sup>a</sup>	3650 $\pm$ 773.7 <sup>b</sup>
Lymphocytes (mm <sup>3</sup> )	2280 $\pm$ 367.51	1760 $\pm$ 259.57
Platelets (x10 <sup>9</sup> /L)	283.40 $\pm$ 18.50	248.10 $\pm$ 29.50
MCV (fl)	41.59 $\pm$ 0.50	42.58 $\pm$ 0.64
RDW (%)	17.03 $\pm$ 0.21	17.26 $\pm$ 0.22
MCHC (g/L)	369.60 $\pm$ 6.68	358.50 $\pm$ 6.42
Calcium(mg/dL)	13.34 $\pm$ 0.35	12.91 $\pm$ 0.38

Chloride (mEq/L)	124.70±7.59*	108.60±2.73*
Creatinine (mg/dL)	2.75±0.23	3.42±0.83
Phosphorus(mg/dL)	5.98±0.20	5.97±0.32
Glucose (mg/dL)	96.40±6.72	85.97±9.65
Lactate (mg/dL)	38.21±4.55	35.54±5.20
Magnesium (mg/dL)	2.15±0.09	2.22±0.14

<sup>a,b</sup>. Different superscript letters in rows indicate a statistically significant difference between the two groups by the Student test ( $p < 0,05$ ).

**Hematologic assessment:** Table 2 presents the evaluation of hematology values at the different times. No difference was observed between the groups during the various time-points. The platelet count did not differ between groups and between times. The leukocytes and granulocytes were lower in the untreated Placentitis group at 12 hours. At 24 hours, there was no difference between groups in leukocyte and granulocyte measurements. There was a significant increase in lymphocyte count at 12 and 24 hours in untreated Healthy foals compared to other groups.

**Table 2:** Mean + standard error (SE) for variables assessed during the first 24 hours of life in Healthy foals what received Allopurinol (40 mg/kg [18,14 mg/lb]) PO, Healthy foals control, Placentitis foals what received Allopurinol (40 mg/kg[18,14 mg/lb]) PO, and Placentitis foals control.

	MOMENT			
	0h (MEAN±SE)	6h (MEAN±SE)	12h (MEAN±SE)	24h (MEAN±SE)
<b>Red Blood cells (<math>\times 10^{12}/L</math>)</b>				
Healthy foals Allopurinol	9.21±0.1 <sup>A</sup>	8.98±0.4 <sup>AB</sup>	8.28±0.3 <sup>BC</sup>	7.85±0.2 <sup>C</sup>
Healthy foals control	9.92±0.2	9.33±0.4	8.89±0.5	8.68±0.6
Placentitis foals Allopurinol	9.50±0.6	9.14±0.2	8.89±0.4	8.55±0.5
Placentitis foals control	8.77±0.7	8.95±0.2	7.84±0.9	8.67±0.3
<b>Hemoglobin (g/L)</b>				

Healthy foals Allopurinol	144.8 $\pm$ 3.0 <sup>A</sup>	136.6 $\pm$ 4.9 <sup>AB</sup>	126.6 $\pm$ 5.2 <sup>BC</sup>	121.8 $\pm$ 5.4 <sup>C</sup>
Healthy foals control	148.6 $\pm$ 3.1 <sup>A</sup>	138.8 $\pm$ 5.0 <sup>AB</sup>	130.6 $\pm$ 6.0 <sup>B</sup>	127.0 $\pm$ 8.2 <sup>B</sup>
Placentitis foals Allopurinol	145.4 $\pm$ 6.0	139.6 $\pm$ 3.6	134.20 $\pm$ 7.7	127.2 $\pm$ 9.0
Placentitis foals control	132.0 $\pm$ 9.5	139.8 $\pm$ 4.1	120.00 $\pm$ 14.2	132.8 $\pm$ 3.8
<b>Hematocrit (%)</b>				
Healthy foals Allopurinol	38.26 $\pm$ 0.7 <sup>A</sup>	36.90 $\pm$ 1.2 <sup>AB</sup>	34.10 $\pm$ 1.0 <sup>BC</sup>	32.86 $\pm$ 1.0 <sup>C</sup>
Healthy foals control	41.14 $\pm$ 0.1 <sup>A</sup>	38.12 $\pm$ 1.2 <sup>AB</sup>	36.58 $\pm$ 2.0 <sup>AB</sup>	35.80 $\pm$ 2.4 <sup>B</sup>
Placentitis foals Allopurinol	39.52 $\pm$ 2.3	37.88 $\pm$ 1.1	37.04 $\pm$ 1.9	36.64 $\pm$ 2.3
Placentitis foals control	37.92 $\pm$ 2.8	38.58 $\pm$ 0.4	33.18 $\pm$ 3.4	36.20 $\pm$ 1.7
<b>Platelets (x10<sup>9</sup>/L)</b>				
Healthy foals Allopurinol	296.8 $\pm$ 31.4	263.6 $\pm$ 18.4	257.8 $\pm$ 22.4	249.2 $\pm$ 24.1
Healthy foals control	270.0 $\pm$ 21.7	247.4 $\pm$ 14.1	232.0 $\pm$ 18.8	304.0 $\pm$ 86.0
Placentitis foals Allopurinol	248.8 $\pm$ 61.2	268.6 $\pm$ 45.6	273.4 $\pm$ 9	272.4 $\pm$ 47.4
Placentitis foals control	247.4 $\pm$ 12.9	223.6 $\pm$ 8.5	208.0 $\pm$ 27.2	235.2 $\pm$ 17.9
<b>Total Leucocytes (mm<sup>3</sup>)</b>				
Healthy foals Allopurinol	8200 $\pm$ 1243 <sup>B</sup>	10760 $\pm$ 477 <sup>A</sup>	11500 $\pm$ 885 <sup>a,A</sup>	10260 $\pm$ 353 <sup>AB</sup>
Healthy foals control	8700 $\pm$ 623	10280 $\pm$ 819	10840 $\pm$ 972 <sup>ab</sup>	10040 $\pm$ 598
Placentitis foals Allopurinol	6120 $\pm$ 1644	9020 $\pm$ 1884	8300 $\pm$ 1530 <sup>ab</sup>	10440 $\pm$ 1009
Placentitis foals control	5180.0 $\pm$ 825 <sup>B</sup>	7640 $\pm$ 1165 <sup>AB</sup>	7500 $\pm$ 1073 <sup>b,AB</sup>	8380 $\pm$ 1088 <sup>A</sup>
<b>Granulocytes (mm<sup>3</sup>)</b>				
Healthy foals Allopurinol	5880 $\pm$ 882 <sup>B</sup>	8580 $\pm$ 390 <sup>A</sup>	9480 $\pm$ 833 <sup>a,A</sup>	7760 $\pm$ 537 <sup>AB</sup>
Healthy foals control	5700 $\pm$ 783	7540 $\pm$ 738	5980 $\pm$ 1199 <sup>b</sup>	5980 $\pm$ 1165
Placentitis foals Allopurinol	4320 $\pm$ 1493	5940 $\pm$ 1563	6480 $\pm$ 1091 <sup>ab</sup>	7720 $\pm$ 1137
Placentitis foals control	2980 $\pm$ 489	5660 $\pm$ 1044	5760 $\pm$ 1014 <sup>b</sup>	5660 $\pm$ 1073
<b>Lymphocytes (mm<sup>3</sup>)</b>				
Healthy foals Allopurinol	2020 $\pm$ 640	1720 $\pm$ 233	1540 $\pm$ 282 <sup>b</sup>	2020 $\pm$ 393 <sup>b</sup>
Healthy foals control	2540 $\pm$ 406	2200 $\pm$ 327	4340 $\pm$ 1491 <sup>a</sup>	4220 $\pm$ 773 <sup>a</sup>

Placentitis foals Allopurinol	1520±183	1580±362.32	1500±517 <sup>b</sup>	2200±602 <sup>b</sup>
Placentitis foals control	2000±491	1600±212.13	1400±151 <sup>b</sup>	2320±309 <sup>b</sup>
<b>Monocytes (mm<sup>3</sup>)</b>				
Healthy foals Allopurinol	300±44.7 <sup>b</sup>	460±60 <sup>a</sup>	480±80.0	480±58.3
Healthy foals control	460±51.0 <sup>a</sup>	540±40 <sup>a</sup>	520±66.3	520±34.4
Placentitis foals Allopurinol	280±73.5 <sup>b</sup>	380±86.02 <sup>ab</sup>	320±58.3	500±44.7
Placentitis foals control	200±31.6 <sup>b,B</sup>	280±37.4 <sup>b,AB</sup>	340±51.0 <sup>AB</sup>	400±83.7 <sup>A</sup>

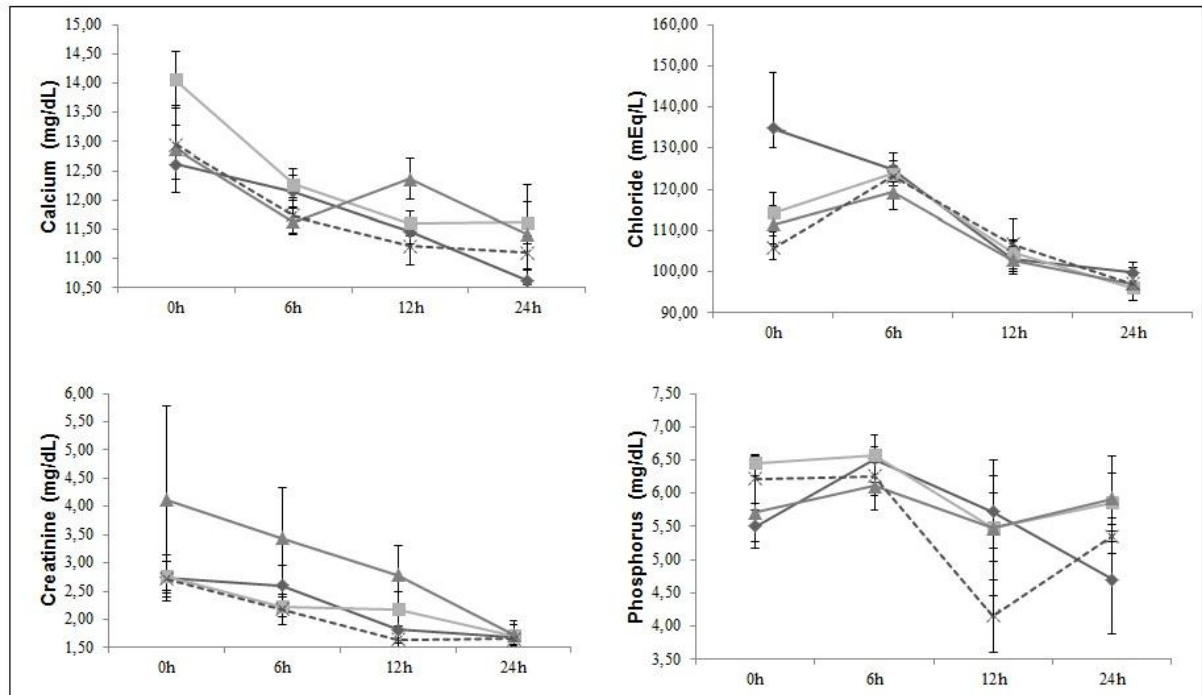
a,b. Different superscript lowercase letters in columns indicate a statistically significant difference between the groups by the LSD test ( $p < 0,05$ ).

A,B,C. Different superscript uppercase letters in rows indicate a statistically significant difference between the groups by the LSD test ( $p < 0,05$ ).

**Biochemistry assessment:** The Placentitis group that received treatment showed higher serum calcium within 12 hours. There was a progressive reduction in the amount of calcium in groups up to 24 hours. Treated Placentitis foals maintained constant values of calcium. In all groups there was a reduction in the amount of chloride from 12 hours. After six hours, there was no difference between groups. We observed an increase in serum creatinine in treated foals of the Placentitis group at times 0 and 6 hours, with reduction to normal values at 12 and 24 hours. All foals showed a progressive reduction in creatinine values during 24 hours, and no difference between the groups was observed at different time-points. Treated Placentitis foals maintained stable values of phosphorus at 6 and 12 hours, while foals not treated showed a reduction at 12 hours (Figure 1).

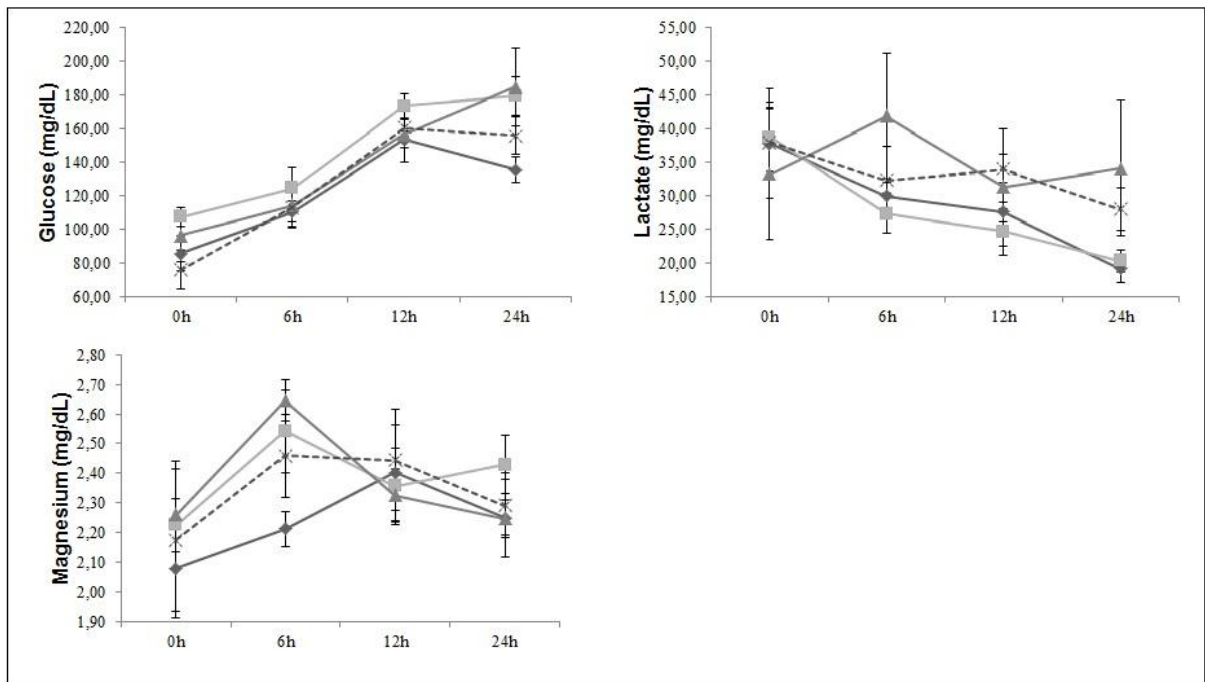


**Figure 1:** Monitoring the seric concentrations of calcium, chloride, creatinine and phosphorus in Healthy and Placentitis foals treated with single oral dose of Allopurinol (40 mg/kg [18,14 mg/lb]). —◆— indicate Healthy foals Allopurinol (n=5) —■— indicate Healthy foals control (n=5) —▲— indicate Placentitis foals Allopurinol (n=5) - - ✕ - - indicate Placentitis foals control (n=5).



All foals in the study showed an increase in serum glucose concentration from 6 hours, with stabilization at 12 and 24 hours. The treated Placentitis group showed higher glucose levels compared to untreated foals of that group. The Healthy foals showed a significant reduction in lactate levels at 12 and 24 hours, regardless of treatment. Placentitis foals did not show a reduction in the values during the time, regardless of the treatment. No changes were observed in serum concentrations of magnesium in foals during this study. No difference between groups at various time-points was observed for evaluations of glucose, lactate and serum creatinine (Figure 2).

**Figure 2:** Monitoring the seric concentrations of glucose, lactate and magnesium in Healthy and Placentitis foals treated with single oral dose of Allopurinol (40 mg/kg [18,14 mg/lb]).  
 —◆— indicate Healthy foals Allopurinol (n=5) —■— indicate Healthy foals control (n=5)  
 —▲— indicate Placentitis foals Allopurinol (n=5) - - \* - - indicate Placentitis foals control (n=5).



### Discussion:

In early evaluation of the Placentitis and Healthy foal groups, we only observed differences in the color of mucous membranes and WBC values. Placentitis foals presented congested mucous membranes and engorgement of the episcleral vessels. The congestion of mucous membranes is indicative of reduced blood oxygenation, and mild episcleral engorgement of the vessels can be considered normal due to the passage through the birth canal<sup>3</sup>.

The Placentitis foal group developed leukopenia with neutropenia, differing from the Healthy foals. This fact proves that animals classified as Placentitis foals had some degree of

impairment even without the manifestation of clinical alterations at birth. In Healthy foals, WBC count increases significantly after birth, primarily associated with an increase in circulating neutrophils<sup>13</sup>. Neutropenia is a relatively common finding in premature and septic foals, which may indicate a systemic inflammatory response<sup>14</sup>, commonly caused by bacterial sepsis and in particular endotoxemia<sup>3</sup>. In premature foals, failure to increase the number of neutrophils after birth may indicate a decreased chance of survival, thought to be associated with relative unresponsiveness to endogenous or exogenous corticotropin<sup>15</sup>.

The evaluation of the times in foals in this study showed values similar to those described in the literature<sup>13,16</sup>, with the exception of the time to show a sucking reflex, which was higher in the present study. The time intervals from birth to the manifestation of specific reflexes in foals are used as parameters for evaluating the health of the newborn and may vary according to the degree of monitoring and manipulation in foaling<sup>13</sup>. No hypersensitivity, skin or hematological reactions were observed related to the use of Allopurinol in foals in this study, as described in humans with chronic use of this drug<sup>9</sup>. In humans, the use of Allopurinol is generally well-tolerated. However, hepatomegaly, progressively increasing levels of transaminase and<sup>9</sup> renal failure<sup>17</sup> can occur. No adverse effects were observed in human neonates with severe asphyxia who were undergoing treatment with single-dose Allopurinol administered IV<sup>7</sup>. Secondary hematological effects after the long-term use of the drug, including thrombocytopenia, anemia and leukocytosis with eosinophilia<sup>17</sup>, have been described.

In the biochemical evaluation of foals in the study, serum creatinine levels remained within the reference ranges for foals<sup>18</sup> with no difference between groups at different time-points. Although there was no significant difference, which may be due to the small study group; we cannot exclude the possible role of allopurinol in the reduction and stabilization of creatinine to normal levels in Placentitis foals receiving treatment. At birth, creatinine

concentrations may be slightly elevated but should return to normal levels within 24 hours<sup>15</sup>. Elevations in serum creatinine may also be a transient finding in asphyxiated foals or foals delivered from mares with placentitis<sup>19</sup>, however this usually reflects placental pathology rather than renal disease in the foal<sup>20</sup>. In a study of 32 infants with severe neonatal asphyxia, there was no difference in the levels of creatinine, lactate and urea in neonates treated with Allopurinol<sup>7</sup>.

The progressive reduction in serum lactate values at birth was observed up to 24 hours, but differences between groups at different time-points was not identified. The Placentitis group showed a smaller reduction in values compared with the Healthy foals, regardless of the treatment administered. This decreased reduction in lactate levels in these foals may be related to hypoxia and low blood perfusion<sup>21</sup>. The lactate concentration is usually increased at birth but reduces to mean values of 18.92 mg/dl (9.0 to 33.33 mg/dl) within 24-72 hours of life<sup>20</sup>. Several studies have shown that lactate concentration can be used as an indicator of the severity of disease and the prognosis for survival in critically ill neonatal foals<sup>22, 24</sup>.

The progressive increase in glucose values after birth found in this study is considered normal for foals. At birth the serum glucose can be 50% lower than the maternal serum glucose, but after the first feeding, significant increases in glucose levels occur during the first 48 h and remain higher than in adult animals for 2-3 months<sup>15</sup>. However, the Placentitis group that received treatment had glucose levels which remained higher than in the untreated Placentitis group. In this group, lower amounts of glucose can be explained by the fact that in foals suffering from hypoxia, a depletion of glucose occurs and can cause hypoglycemia in the early hours of life<sup>25</sup>. Maintenance of normal values for the Placentitis group that received treatment may be related to the action of allopurinol in reducing cellular damage.

In all groups there was a significant reduction in calcium, with a stabilization time of 24 hours, as described in the literature<sup>15</sup>. In foals that received treatment, calcium values were higher at 12 hours with a reduction at 24 hours. Maintenance of constant values during the 6 and 12 hours time-points may indicate that administration of allopurinol may attenuate/prevent brain damage because, in foals suffering from neonatal asphyxia, hypocalcemia is commonly observed as a result of kidney damage due to a reduction in perfusion<sup>19</sup>. There was no difference in the levels of chloride, magnesium and phosphorus between the groups after six hours, although treated Placentitis foals had constant levels of phosphorus from 6 hours, while the Placentitis foals of the untreated group had an increase in values. In the first days of life, phosphorus concentrations are similar to the values of adult animals. Increased concentrations of phosphorus can occur in foals that suffered neonatal asphyxia due to cellular injury<sup>25</sup>. This result suggests that the administration of Allopurinol can, by reducing cellular damage, prevent increased serum concentrations of phosphorus. Electrolyte levels in foals are kept within a relatively narrow range during the first six months of life, and abnormal values at birth reflect an altered and/or abnormal uterine environment<sup>15</sup> or placental function<sup>20</sup>. An exception is the concentration of calcium, which may have levels up to 25% higher at birth than the values in adults and tend to be approximately 20% lower than the adult values within several hours<sup>15</sup>.

Additional studies on the use and effectiveness of treatment with allopurinol have measured specific enzymes and markers of brain damage and oxidative stress generated during a hypoxic-ischemic process. In a study conducted in newborn piglets undergoing controlled hypoxia, the beneficial effects of allopurinol were demonstrated, after intravenous administration one hour after a hypoxic-ischemic event, by reducing cerebral edema in relation to the control group<sup>26</sup>. Studies in rats with hypoxic-ischemic injury have shown that oxypurinol reduces cellular swelling and decreases cerebral infarction, reducing neurologic

deficits<sup>27</sup>. Some studies show a mixed protective effect of allopurinol due to its action in the inhibition of the enzyme xanthine oxidase (which regulates the metabolism of xanthine with production of free radicals during ischemia and hypoxia-reperfusion injury) and their ability to block or capture hydroxyl radicals<sup>7</sup>. Other markers of brain damage and oxidative stress have been extensively studied in human neonates by the assessment of pro-oxidant, total antioxidant capacity and lipid peroxidation by measuring the plasma levels of the iron binding proteins, uric acid and malondialdehyde<sup>12</sup>.

We conclude that the use of a single dose of allopurinol PO in neonatal foals born to mares with placentitis did not cause adverse effects in hematology and serum biochemistry and helped to stabilize the levels of calcium and glucose after treatment.

---

<sup>a</sup>Trissulfim ® - Ouro Fino Saúde Animal, Cravinhos, SP.

<sup>b</sup>Banamine® - Schering Plough Saúde animal, São Paulo, SP.

<sup>c</sup>Regumate ® - Merck Animal Health Corporate headquarters, Summit, NJ

<sup>d</sup>Alopurinol® 300mg, Medley Indústria Farmacêutica LTDA, Campinas, SP.

<sup>e</sup>Mindray® bc2800vet, Mindray Medical International Limited, Shenzhen, Nhansan, China

<sup>f</sup>Labtest Diagnóstica S.A., Lagoa Santa, MG, Brasil.

<sup>g</sup>CELM SB190. Celm Cia Equipadora de Laboratórios Moderno, Barueri, SP.

<sup>h</sup>Analytical Software, Tallahassee, FL, USA.

## References

1. Bucca, S. Diagnosis of the compromised equine pregnancy. *Vet Clin North Am Equine* 2006;22:749 -761.
2. Bain, FT. Management of the foal from the mare with placentitis: A clinician's approach, in *Proceedings. Annu Am Assoc Equine Pract Conv* 2004;1419-1204.
3. McAuliffe, SB. Neonatal examination, clinical procedures and nursing care. In: McAuliffe, SB; Slovis, NM. *Color Atlas of Diseases and Disorders of the Foal*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008;132-165.
4. Vaala, WE. Peripartum asphyxia syndrome in foals, in: *Proceedings. Annu Am Assoc Equine Pract Conv* 1999; 45:247-253
5. Inder, TE.; Volpe, JJ. Mechanism of perinatal brain injury. *Semin in Neonatol* 2000;5(1): 3-16.
6. Baquero, H. Allopurinol en la asfíxia perinatal: una nueva ventana terapéutica? *An Pediatr Cont* 2010; 8: 208-2011.
7. Benders, MJ, Bos, AF.; Radermaker, et. al. Early postnatal allopurinol does not improve short term outcome after severe birth asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91 (163): 3-5.
8. Marro, J.; et. al. Effect of allopurinol on brain adenosine levels during hypoxia in newborn piglets. *Brain Res* 2006; 1073-1074: 444-450.v 1073-1074, p. 444-450, 2006.
9. Grosser, T.; Smyth, E.; Fitzgerald, GA. Agentes anti-inflamatórios, antipiréticos e analgésicos: farmacoterapia da gota. IN: Brunton, LL; Chabner, BA; Knollmann, BC. (org.) *As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman*. Porto Alegre, AMGH, 2012; 34:959-1003.
10. Renaudin, CD; Troedsson, MHT; Gillis,CL. et. al. Ultrasonographic evaluation of the equine placenta by transrectal and transabdominal approach In the normal pregnant mare. *Theriogenol*

1997;47:559-673.

11. Schlafer, D. Postmortem examination of the equine placenta, fetus, and neonate: Methods and interpretation of findings. in: *Proceedings*. Annu Am Assoc Equine Pract Conv 2004; 50:144-161.
12. Van Bel, F.; et. al. Effect of Allopurinol on Postasphyxial Free Radical Formation, Cerebral Hemodynamics, and Electrical Brain Activit. *Pediatrics* 1998 101(2):185-193.
13. Curcio, BR; Nogueira, CEW. Newborn adaptations and healthcare throughout the first age of the foal. *Anim Reprod* 2012;9(3):182-187.
14. Harvey, J.W. 1990. Normal hematologic values: In: Koterba, AM; Drummond, WH; Kosch, PC, eds. *Equine Clinical Neonatology*. Philadelphia, USA: Lea & Febiger. 1990;24:561-570.
15. Wilkins, PA. The equine neonatal intensive care laboratory: point-of-care testing. *Clin Lab Med* 2011;31 (1):125-137.
16. Stoneham SJ. Assessing the newborn foal. In: Paradis MR ed. *Equine neonatal medicine*. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2006;1-10.
17. Mari, E; Ricci, F; Imberti, D. et. al. Agranulocytosis: an adverse effect of allopurinol treatment. *Ital J of Med* 2011;5(2):120-123.
18. Bauer JE. 1990. Normal blood chemistry. In: Koterba AM, Drummond WH, Kosch PC, eds. *Equine Clinical Neonatology*. Philadelphia, USA: Lea & Febiger, 1990; 602-614.
19. Schott, HC. Review of Azotemia in foals. In: *Proceedings*. Annu Am Assoc Equine Pract Conv 2011; 182-187.
20. Austin, SM. Assessment of the equine neonate in ambulatory practice. *Equine Vet Edu* 2013;585-589.



21. Corley, KT; Donaldson, LL; Furr, MO. Arterial lactate concentration, hospital survival, sepsis and SIRS in critically ill neonatal foals. *Equine Vet J* 2005;37(1):53-59.
22. Castagnetti, C; Pirrone, A; Mariella, J; et.al. Venous blood lactate evaluation in equine neonatal intensive care. *Theriogenol* 2010;73:343-357.
23. Pirrone, A; Mariella, J; Castagnetti, C; et.al. Amniotic fluid and blood lactate concentrations in mares and foals in the early postpartum period. *Theriogenol* 2012;78:1182-1189.
24. Henderson ISF, Franklin RP, Wilkins PA, Boston RC. Association of hyperlactatemia with age, diagnosis, and survival in equine neonates. *J Vet Emerg Crit Care* 2008;18:496–502.
25. Koterba, AM. Neonatal asfixia. In: Koterba, AM; Drummond WH; Kosch, PC, eds. *Equine Clinical Neonatology*. Philadelphia, USA: Lea & Febiger. 1990; 124-135.
26. Peeters-Scholte, C; Braun, K; Koster, J. et.al. Effects of Allopurinol and Deferoxamine on reperfusion injury of the brain in newborn piglets after neonatal hypoxia-ischemia. *Ped Res* 2003;54(4):516-522.
27. Phillis, JW; Sem, S. Oxypurinol attenuates hydroxyl radical production during ischemia/reperfusion injury of the rat cerebral cortex: an ESR study. *Brain Res* 1993; 628: 309-312.

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A realização da Residência Multiprofissional e em área profissional da saúde na área de Medicina Veterinária/ Clínica médica de equinos, possibilitou grande qualificação técnica, assim como crescimento pessoal. Através da realização de atividades práticas foi possível o aperfeiçoamento profissional na rotina de clínica de equinos, ao mesmo tempo em que, o desenvolvimento de um projeto de pesquisa permitiu uma qualificação na parte teórica, com aplicação dos conhecimentos técnicos adquiridos.

**ANEXOS**

**Anexo 1: Projeto de pesquisa: “ Utilização do Alopurinol na terapêutica de potros nascidos de éguas com alterações placentárias”.**

**Anexo 2: Documento Submissão do artigo à Revista Journal of the American Veterinary Medical Association**