

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA

SÍNDROME DA ASFIXIA PERINATAL EM EQUINOS

Autora: Ana Cláudia Ramos Berreta

PORTO ALEGRE

2015/1

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

SÍNDROME DA ASFIXIA PERINATAL EM EQUINOS

Autora: Ana Claudia Ramos Berreta

Orientador: Rodrigo Costa Mattos

Coorientador: Eduardo Malschitzky

Trabalho de Conclusão de Curso

**Apresentado à Faculdade de Veterinária
como Requisito Parcial para a Obtenção de
Graduação em Medicina Veterinária**

PORTO ALEGRE

2015/1

DEDICATÓRIA

À minha avó Hilda (in memoriam) e ao meu avô Ernesto (in memoriam), com todo o meu amor e gratidão por tudo que fizeram por mim.

RESUMO

A Síndrome da Asfixia Perinatal constitui uma das mais importantes causas de mortalidade em potros com até 72 horas. Esta doença é caracterizada por gerar múltiplas alterações no organismo, entretanto as mais comuns são no sistema nervoso central, rins, trato gastrointestinal, sistema cardiovascular, pulmões e fígado (nesta ordem). Existe pouco conhecimento sobre a fisiopatologia da doença em potros. Estudos em neonatos humanos e animais de laboratório sugerem que insultos hipóxicos-isquêmicos iniciam uma cascata de eventos celulares que incluem aumento da liberação de aminoácidos excitatórios, o influxo de cálcio, o desequilíbrio de gradientes iônicos e a depleção de energia. Os sinais de doença nervosa central são os mais comuns e os mais notáveis. Os déficits neurológicos variam desde hipotonia até convulsões, os distúrbios gastrointestinais variam de íleo leve e retardo no esvaziamento gástrico até diarreia sanguinolenta grave e enterocolite necrosante e o comprometimento renal é acompanhado por diversos graus de oligúria. O diagnóstico é realizado com base no histórico do animal, sinais clínicos, exame clínico, achados laboratoriais e exames complementares. O tratamento é multissistêmico e envolve principalmente o controle das convulsões, correção de desequilíbrios metabólicos, suporte cerebral, manutenção dos gases sanguíneos, manutenção da perfusão tecidual, manutenção da função renal e gastrointestinal, tratamento de infecções secundárias e tratamento de suporte. O prognóstico é variável e depende da gravidade da lesão, assim como da resposta do paciente, de uma intervenção precoce e do desenvolvimento de problemas secundários.

Palavras-chave: equinos, neonatologia, síndrome da asfixia perinatal.

ABSTRACT

The Perinatal Asphyxia Syndrome is one of the most important causes of mortality in neonatal foals. This disease is characterized by multiple dysfunction in the foal, however the most common are in the central nervous system, kidneys, gastrointestinal tract, cardiovascular system, lungs, and liver (in this order). There is little known about the pathophysiology of the disease in foals. Studies in human neonates and laboratory animals suggest that hypoxic-ischemic insults initiate a cascade of cellular events that include increased release of excitatory amino acids, calcium influx, imbalance of ionic gradients and depletion of energy. Central nervous disease signs are the most common and the most notable. Neurological deficits range from hypotonia to seizures, gastrointestinal disorders range from mild ileus and delayed gastric emptying to severe bloody diarrhea and necrotizing enterocolitis and renal impairment is followed by varying degrees of oliguria. Diagnosis is made based on the animal's history, clinical signs, physical examination, laboratory findings, and laboratory tests. Treatment is multisystemic and involves mainly the control of seizures, correction of metabolic imbalances, brain support, maintenance of blood gases, maintenance of tissue perfusion, maintenance of renal and gastrointestinal function, treatment of secondary infections and supportive care. Prognosis is variable and depends on the severity of the lesion as well as the patient's response, early intervention and development of secondary problems.

Keywords: *equine, neonatology, perinatal asphyxia syndrome.*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Potro com RCIU	12
Figura 2 –	Separação Prematura da Placenta (<i>Red Bag</i>)	13
Figura 3 –	Potro com os Cascos Manchados de Mecônio	13
Figura 4 –	Potro com SAP apresentando estupor.	24
Figura 5 –	Potro com SAP com Rigidez dos Extensores	24
Figura 6 –	Reflexos de sucção em potros. a: reflexo de sucção normal; b: ausência de reflexo de sucção.	25
Figura 7 –	Protrusão da Língua em um Potro com SAP	25
Figura 8 –	Potro com Traumas Causados por Convulsões	31
Figura 9 –	Potro que apresentava convulsões com equipamento protetor na cabeça e membros.	31
Figura 10 –	Potro Mantido em Decúbito Exteral	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Fatores Perinatais Correlacionados com a Ocorrência da SAP	14
Tabela 2 –	Condições Clínico-Patológicas Associadas à Síndrome da Asfixia Perinatal	27
Tabela 3 –	Terapêuticas para Potros com Síndrome da Asfixia Perinatal	38

LISTA DE ABREVIATURAS

°C	Graus Celsius
µg	Microgramas
µL	Microlitros
AMPA	Alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico
AST	Aspartato Transaminase
ATP	Trifosfato de Adenosina
bpm	Batimentos por Minuto
céls.	Células
cm	Centímetro
CRI	<i>Constant Rate Infusion</i> – Taxa de Infusão Constante
d	Dia
dL	Decilitro
DMSO	Dimetilsulfóxido
EHI	Encefalopatia Hipóxica Isquêmica
EHV-1	<i>Equine Herpesvirus 1</i> – Herpesvírus Equino 1
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
g	Gramas
GGT	Gamaglutamiltranspeptidase
h	hora
HIE	<i>Hypoxic Ischemic Encephalopathy</i> – Encefalopatia Hipóxica Isquêmica
IL	Interleucina
IV	Intravenoso
K ⁺	Potássio
kg	Quilo
L	Litro
mEq	Miliequivalente
mg	Miligrama
MHz	Megahertz
min	Minuto
mL	Mililitro
mm	Milímetro

mmHg	Milímetros de Mercúrio
Na ⁺	Sódio
NaCl	Cloreto de Sódio
NMDA	N-metil-D-aspartato
ON	Óxido Nítrico
Pco ₂	Pressão Parcial de Gás Carbônico
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> – Reação em Cadeia da Polimerase
pH	Potencial Hidrogeniônico
PO	Via Oral
Po ₂	Pressão Parcial de Oxigênio
SAP	Síndrome da Asfixia Perinatal
SDH	Succinato Desidrogenase
SIRS	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i> – Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica
SMAN	Síndrome do Mal Ajustamento Neonatal
SNC	Sistema Nervoso Central
TGI	Trato Gastrointestinal
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
UI	Unidade Internacional

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	10
2.	PATOFISIOLOGIA	11
2.1	Asfixia	11
2.2	Eventos do Peri-parto	12
2.3	Pregnanos	16
2.4	Sistema Nervoso Central	16
2.4.1	Aminoácidos e Neurotransmissores Excitatórios	18
2.4.2	Lesões de Reperusão	19
2.4.3	Inflamação e Citocinas	19
2.5	Sistema Renal	20
2.6	Sistema Gastrointestinal	21
2.7	Sistema Cardiopulmonar	21
2.8	Sistema Hepático e Endócrino	22
3.	DIAGNÓSTICO	23
3.1	Histórico	23
3.2	Sinais Clínicos	23
3.3	Achados Laboratoriais	26
3.4	Exames Complementares	28
4.	TRATAMENTO	30
4.1	Controle das Convulsões	30
4.2	Suporte Cerebral	31
4.3	Correção de Desequilíbrios Metabólicos	33
4.4	Manutenção dos Gases Sanguíneos	33
4.5	Manutenção da Perfusão Tecidual	34
4.6	Manutenção da Função Renal	35
4.7	Manutenção da Função Gastrointestinal	35
4.8	Reconhecimento e Tratamento Precoce de Infecções Secundárias	36
4.9	Cuidados Gerais de Suporte	36
5.	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	42
6.	PROGNÓSTICO	43
7.	CONCLUSÃO	45
	REFERÊNCIAS	46

1. INTRODUÇÃO

A neonatologia equina é uma especialidade em constante desenvolvimento. A medida que o nosso conhecimento acerca da fisiologia fetal e neonatal aumenta, as abordagens terapêuticas são modificadas e refinadas. A Síndrome da Asfixia Perinatal constitui uma das mais importantes causas de mortalidade em potros com até 72 horas (MADIGAN, 2013). Esta doença é caracterizada por gerar múltiplas alterações no organismo, destacando-se entre elas o comprometimento neurológico. A maior parte do conhecimento que hoje temos a respeito da síndrome vem da medicina humana, que foi extrapolada para a medicina equina porque poucos estudos específicos em potros foram realizados. Um conhecimento básico sobre os mecanismos patofisiológicos em espécies não-equinas pode prover informações essenciais para diagnosticar e tratar essa síndrome em potros.

Em 1930, Reynolds descreveu pela primeira vez uma síndrome em potros recém-nascidos caracterizada por anomalias de comportamento. Os animais afetados exibiam sintomas que incluíam latir como cães, convulsões tônico/clônicas, vagar sem rumo, cegueira de origem central, perda do reflexo de sucção e perda da afinidade com a égua. Durante as próximas décadas, distúrbios comportamentais semelhantes foram descritas em maior detalhe. Esses potros eram descritos como *dummies* ou tontos e portadores da Síndrome do Mal Ajustamento Neonatal (SMAN). Mais recentemente, a SMAN recebeu o nome de Síndrome da Asfixia Perinatal (SAP) e, quando se tratando da apresentação neurológica, Encefalopatia Hipóxica Isquêmica (EHI) (PALMER, 2007) Estimula-se o uso do termo SAP porque o mesmo incentiva o reconhecimento das apresentações da síndrome em outros órgãos (VAALA, 1999).

A Síndrome da Asfixia Perinatal é pouco diagnosticada no Brasil. Considerando a prevalência em outros países com situações de criação de equinos semelhantes a nossa, presume-se que a doença tem pouco diagnóstico por falta de informação sobre o tema. Em outros países, há cada vez mais discussão e publicações em relação ao tema, ferramentas que podem ser utilizadas para a construção desta monografia. O objetivo do trabalho é, através de uma revisão bibliográfica, aumentar a discussão sobre o assunto e, conseqüentemente, a valorização do tema e o diagnóstico da doença.

2. PATOFISIOLOGIA

Uma combinação de diversos eventos bioquímicos e fisiológicos, ao invés de um evento único, pode contribuir para os mecanismos patofisiológicos associados com a síndrome da asfixia perinatal (WONG et al., 2011).

2.1 Asfixia

Para discutir a patogênese da síndrome, é importante a definição de determinados termos relacionados a concentração de oxigênio sanguínea ou tecidual. Hipóxia é a falta parcial (hipoxemia) ou completa (anoxemia) de oxigênio no sangue ou cérebro. Se a hipoxemia é muito severa, inicialmente os tecidos periféricos e por último o tecido cerebral irão desenvolver um déficit de oxigênio, levando a glicólise anaeróbia, resultando em acidose láctica. Asfixia é o estado no qual a troca de gases placentária ou pulmonar está comprometida ou cessa, a qual normalmente progride para hipoxemia. Isquemia é a redução ou interrupção do fluxo sanguíneo para um órgão, o que compromete não só a chegada de oxigênio aos tecidos como a de substratos (SLOVIS, 2011).

Segundo Vaala, 1999, o feto se adapta a um ambiente hipóxico *in utero* aumentando a afinidade da hemoglobina com o oxigênio, aumentando a sua habilidade de extrair oxigênio do sangue e tendo uma maior resistência dos tecidos a acidose. Além disso, o feto e o neonato severamente asfixiados têm a capacidade de redistribuir o sangue dos órgãos menos vitais (pulmões, rins, pele e intestinos) para os órgãos mais importantes (coração, cérebro e adrenais). Em consequência deste mecanismo de proteção, diversos órgãos podem sofrer lesões, as quais dependem se a asfixia foi aguda ou crônica, parcial ou completa e se o neonato é prematuro ou está a termo.

Sob condições de baixa disponibilidade de oxigênio crônica, o feto equino diminui o seu consumo de oxigênio e a sua taxa de crescimento, o que causa um retardo de crescimento intrauterino (RCIU) denominado desproporcional. Nesta situação, o feto é atrofiado e apresenta-se com uma cabeça desproporcionalmente grande, pouca massa muscular, corpo pequeno e frágil e pouca ou nenhuma gordura, representado na figura 1 (HAHN, 2008). Quando ocorre uma hipóxia in útero severa, ocorre também uma perda de reflexos fetais na seguinte ordem: (1) reatividade da frequência cardíaca fetal (habilidade de aumentar a frequência cardíaca em resposta a atividade fetal), (2) respiração fetal, (3) movimentos fetais generalizados, e (4) tônus fetal. Esses eventos podem ser avaliados no final da gestação através

da ultrassonografia abdominal. A hipóxia fetal tem sido associada com separação da placenta, edema placentário, placentite, hidroalantoide, hidrâmnio e gestações gemelares (VAALA, 1999).

Figura 1 – Potro com RCIU



Fonte: McAuliffe e Slovis (2008)

2.2 Eventos do Peri-parto

A SAP pode resultar de qualquer evento que prejudique a perfusão placentária no pré-parto, intraparto ou que prejudique a distribuição do fluxo sanguíneo pós-parto. Na tabela 1 está descrita uma relação de patologias do peri-parto que teriam relação com a síndrome. Em um estudo retrospectivo com 78 potros com a manifestação neurológica da síndrome (encefalopatia neonatal), 55% dos animais tinham histórico de anormalidades placentárias, 21% problemas gestacionais, 34% separação prematura de placenta e 30% distocia (BERNARD, 1995). A síndrome está associada com partos sem alterações, distocias, partos induzidos, cesáreas, placentites, separação prematura da placenta (*red bag* – figura 2), potros manchados de mecônio (figura 3), gestações gemelares, doenças severas da égua e gestações prolongadas. As distocias causam hipóxia crônica e aguda através de uma variedade de mecanismos incluindo a compressão do cordão umbilical e trauma torácico causando danos ao coração e aos pulmões. Cesáreas prejudicam a perfusão placentária devido a hipotensão materna causada pela depressão anestésica e posicionamento em decúbito dorsal da égua. A placentite, assim como septicemia

neonatal, pode causar hipóxia aguda e crônica. A separação placentária pode ser aguda ou crônica, completa ou parcial e resulta em graus variáveis de asfixia, com ou sem sepse (VAALA, 1999).

Figura 2 – Separação Prematura da Placenta
(*Red Bag*)



Fonte: Rokewood Stud (2015)

Figura 3 – Potro com os Cascos
Manchados de
Mecônio



Fonte: McAuliffe e Slovis (2008)

Segundo, Vaala (1999), potros, fluidos fetais ou placenta manchados de mecônio estão associados com estresse fetal e hipóxia. A hipóxia resulta em isquemia intestinal, hiperperistalse, relaxamento do esfíncter anal e passagem *in utero* de mecônio. A aspiração de mecônio pelo feto resulta em graus variáveis de comprometimento respiratório, incluindo

hipertensão pulmonar, pneumonite química, obstrução das vias aéreas, atelectasia pulmonar regional e disfunção dos surfactantes. Gestações gemelares estão associadas com insuficiência placentária e retardo de crescimento. A hipóxia aguda pode ocorrer durante um parto difícil com uma exposição prolongada do segundo potro gemelar às contrações uterinas, prejudicando a circulação sanguínea e o aporte de oxigênio.

Patologias maternas severas, acompanhadas de anemia, hipoproteinemia e endotoxemia podem alterar a circulação uteroplacentária. Gestações prolongadas são associadas com graus variáveis de insuficiência placentária e o nascimento de potros pequenos, abaixo do peso e mal adaptados. Doenças neonatais cardiopulmonares severas pós-parto também podem contribuir para dano tecidual hipóxico-isquêmico. Exemplos de patologias neonatais como essas seriam pneumonia, atelectasia, disfunção de surfactantes, insuficiência cardíaca secundária a choque séptico, circulação fetal persistente e defeitos cardíacos.

Tabela 1 – Fatores Perinatais Correlacionados com a Ocorrência da SAP

PERÍODO PRÉ-NATAL
Redução de fornecimento de oxigênio materno
Anemia materna
Doença pulmonar materna resultando em hipoventilação / hipoxemia
Doença cardiopulmonar materna
Redução do fluxo sanguíneo uterino
Hipotensão arterial materna associada à endotoxemia ou cólica
Hipertensão materna associada à laminite e outras condições dolorosas
Contrações uterinas anormais que levam ao aumento da resistência vascular uterina
Doenças da placenta
Separação prematura da placenta
Insuficiência placentária (ex.: gestação gemelar)
Disfunção placentária (ex.: toxicidade por festuca ou animais velhos)
Placentite
Edema placentário
Redução do fluxo sanguíneo umbilical
Anestesia geral da égua
Doenças cardiovasculares congênitas
Oclusão dos vasos umbilicais
Contrações uterinas anormais
Distribuição de sangue inadequado no feto
Hipovolemia fetal
PERÍODO INTRAPARTO
Distocia

(continuação)

Separação prematura da placenta

Inércia uterina

Indução do parto com ocitocina

Cesárea

Anestesia geral

Fluxo de sangue uterino insuficiente devido ao decúbito dorsal materno

Reduzido débito cardíaco materno

Redução do fluxo sanguíneo umbilical

Efeito dos anestésicos no feto

Qualquer fator que prolongue a fase 2 do parto

PERÍODO NEONATAL

Prematuridade

Doenças que causem decúbito

Doença musculoesquelética

Sepses

Prematuridade

Doenças pulmonares

Síndrome de aspiração de mecônio

Pneumonia por aspiração de leite

Circulação fetal persistente

Pneumonia séptica

Episódios de apneia grave recorrentes ou padrões respiratórios anormais

Choque séptico

Anemia

Isoeritrólise neonatal

Sangramento excessivo umbilical

Costelas ou fêmur fraturados

Doenças cardiovasculares congênitas

Fonte: Adaptado de Palmer (2015)

2.3 Pregnanos

Alguns potros não têm evidência histológica de hipóxia, edema ou hemorragia. Além disso, muitos potros tem um parto sem complicações e se recuperam rápido dos sinais clínicos apresentados. Esses fatos sugerem que a patofisiologia da síndrome pode não estar correlacionada exclusivamente com insultos hipóxicos-isquêmicos (ALEMAN et al.; 2013).

Altas concentrações de determinados pregnanos (pregnanolonas, progestágenos e metabólitos) protegem o cérebro durante a vida fetal. Estes altos níveis são importantes na manutenção da “sonolência” intrauterina do feto. Durante o parto, com a remoção da fonte placentária desses esteroides, estas concentrações diminuem rapidamente, permitindo que o feto “ acorde” (PALMER, 2008). Em 1995, Rosedale e colaboradores relataram uma correlação entre a diminuição dos níveis de pregnanos e a recuperação de potros neurologicamente comprometidos. Alguns compostos esteroides, especialmente pregnanos 5-alfa-reduzidos, parecem ter um importante papel neuromodulador. A infusão de alopregnanolona em um potro neonato resultou em alterações comportamentais sugerindo que a mesma atravessa a barreira hematoencefálica e exerce um efeito neuromodulatório (MADIGAN et al., 2012). Madigan (2013) expõe a hipótese que potros com a SAP têm falhas na sinalização que os “acordaria” de um estado cortical fetal e que uma modulação neurofarmacológica nesses casos seria benéfica.

2.4 Sistema Nervoso Central

Se a asfixia *in utero* é grave e o feto não conseguir compensar com os mecanismos previamente citados, o sistema nervoso central é então comprometido (HAHN, 2008). Wong e colaboradores (2011) afirmam que a morte das células nervosas acontece em duas fases. A primeira fase – fase primária de morte celular – é associada com hipóxia celular, despolarização da membrana celular e falta de energia, a qual é resultado da privação de oxigênio e glicose para o cérebro. O oxigênio é essencial para a produção aeróbica de energia através da fosforilação oxidativa, com o cérebro consumindo aproximadamente 20% do oxigênio sistêmico. Além disso, o cérebro consome cerca de 25% da glicose corporal total e depende de um fornecimento contínuo de glicose para manter a homeostase. A depleção de ATP, mesmo durante episódios moderados de hipóxia-isquemia, pode iniciar uma cascata de eventos que resulta em morte neuronal. Mais especificamente, bombas de transporte iônico da membrana celular dependem de ATP para funcionar. Com pouco ATP disponível, as bombas dos íons sódio e potássio ($\text{Na}^+ - \text{K}^+$) tem uma baixa atividade, resultando em um influxo de sódio nos

neurônios, despolarização de membrana e consequente entrada de água na célula, criando edema celular. Associado a isso, o neurotransmissor excitatório glutamato se acumula no espaço extracelular como resultado da falha da captação do mesmo para o interior dos neurônios, um processo que é dependente de energia, e da liberação elevada de glutamato pelas células nervosas. O glutamato ativa então os receptores no SNC, resultando na entrada de sódio através de receptores ionotrópicos, influxo passivo de cloro e água, edema celular e, potencialmente, lise celular.

Conceitualmente, a morte neuronal como resultado da depleção aguda de energia como um resultado de um evento hipóxico-isquêmico é plausível e certamente contribui para os mecanismos patofisiológicos da encefalopatia neonatal. Entretanto, estudos sugerem que essa explicação é muito simplista e que uma importante parte da morte celular ocorre após o fim do insulto hipóxico-isquêmico. Além disso, estudos experimentais sugerem que muitos dos efeitos deletérios da isquemia prévia são manifestados durante a fase de reperfusão. A segunda fase da morte neuronal – morte neuronal retardada – é associada com lesões de reperfusão (estresse oxidativo), excitotoxicidade, acúmulo de cálcio intracelular, ativação de inúmeras enzimas e cascatas, ação citotóxica da micróglia ativada, inflamação e apoptose. Muitos dos mecanismos patofisiológicos da morte celular neuronal retardada são iniciados durante o insulto hipóxico-isquêmico agudo, mas os efeitos prejudiciais se manifestam horas a dias após o insulto inicial. Além de aumentar o influxo de sódio para o neurônio, o excesso de glutamato extracelular pode resultar também em um considerável influxo de cálcio através de receptores específicos de glutamato (WONG et al. 2011).

Uma concentração elevada de cálcio intracelular é também resultado da falha de transportadores dependentes de energia e da abertura de canais de cálcio dependentes de voltagem. Uma alta concentração de cálcio intracelular é extremamente prejudicial para a célula e foi apontado como um dos principais contribuintes para a encefalopatia neonatal e lesões de reperfusão, além de estar associado com a ativação de várias vias dependentes de cálcio e edema, dano e morte celular. Em animais saudáveis, o nível de cálcio intracelular é muito baixo e não-flutuante, já que o cálcio serve como mensageiro secundário para diversas reações intracelulares. Aumentos discretos de cálcio intracelular podem resultar na ativação de fosfolipases, proteases, nucleases, endonucleases e óxido nítrico sintetases (NOS); aumentos na liberação de neurotransmissores (glutamato); falhas na fosforilação oxidativa; geração de radicais livres, todos os quais potencialmente contribuem para a morte celular via necrose ou apoptose (WONG et al, 2011).

Hipóxia e isquemia prolongadas também podem resultar na lesão de células do endotélio capilar e de junções celulares, resultando em edema extracelular (edema vasogênico). Não se sabe quanto tempo uma célula pode sobreviver neste ambiente extracelular, porque existe a interferência de outros fatores que também influenciam a integridade celular. O papel do edema extracelular e do aumento da pressão intracraniana em potros com EHI ainda está sendo debatido entre pesquisadores (SLOVIS, 2011).

Além disso, novas lesões podem ocorrer no cérebro como resultado de crises epiléticas, que são comuns em formas grave da encefalopatia. Convulsões frequentes causam lesão neuronal através de (1) hipoventilação e apneia, resultando em hipoxemia e hipercapnia, (2) elevação da pressão sanguínea arterial e fluxo sanguíneo cerebral, (3) lesão neuronal progressiva devido a excessiva liberação de aminoácidos excitatórios como o glutamato, e (4) depleção do estoque de energia cerebral durante a atividade convulsiva (VAALA, 1999).

2.4.1 Aminoácidos e Neurotransmissores Excitatórios

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do SNC, agindo através da interação com vários receptores específicos, incluindo os receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), de alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico (AMPA) e os de cainato. Esses receptores são ligados a canais iônicos e, portanto, chamados de receptores ionotrópicos. O receptor de NMDA é ligado a canais de cálcio, enquanto o de AMPA e cainato são ligados a canais de sódio. Em animais saudáveis, a interação entre o glutamato e esses receptores ocorre durante a visão, aprendizado e memória; entretanto, quando essa interação é associada a insultos hipóxicos-isquêmicos, pode resultar em neurodegeneração. Em animais saudáveis, o glutamato é liberado dos terminais nervosos pré-sinápticos quando a despolarização nervosa ocorre e rapidamente é removido da fenda sináptica por transportadores de glutamato nos astrócitos locais e convertido em glutamina antes de ser transportado de volta para os terminais nervosos para ser usado novamente. A hipóxia ou isquemia prejudica a função dos transportadores de glutamato na fenda sináptica, já que os mesmos dependem de energia. Assim, insultos hipóxicos-isquêmicos podem prejudicar a função excitatória da sinapse, resultando em um acúmulo extracelular de glutamato e abertura dos canais iônicos operados por receptores de glutamato. Essa excitotoxicidade resulta em um influxo celular de cálcio e pode resultar em dano neuronal e morte celular (WONG et al., 2011).

Segundo Wong e colaboradores (2011), a grande concentração intracelular de cálcio ativa vias enzimáticas envolvidas na produção de espécies reativas de oxigênio (ERO),

incluindo a conversão da xantina desidrogenase em xantina oxidase, ativação da óxido nítrico sintetase e ativação da fosfolipase A₂. Além disso, excesso de cálcio intracelular ativa cascatas celulares (lipases, proteases, nucleases) e a expressão de genes aptóticos e antiaptóticos, contribuindo para lesão e morte celular.

2.4.2 Lesões de Reperfusão

O cérebro é muito sensível ao dano oxidativo porque contém baixas concentrações de antioxidantes endógenos e altas concentração de ácidos graxos poli-insaturados, que são vulneráveis a peroxidação lipídica. Além disso, radicais livres podem ativar “genes da morte” específicos, que resultam na morte aptótica dos neurônios. A lesão de reperfusão é um fator importante na lesão cerebral em crianças asfixiadas através da produção de EROs e óxido nítrico (ON). Fontes de radicais livres incluem a cadeia respiratória das mitocôndrias, a xantina oxidase, a infiltração de neutrófilos e micróglia, a ação da cicloxigenase e lipoxigenase no ácido araquidônico e metabólitos do óxido nítrico; muitos desses processos são ativados por cálcio (WONG et al, 2011).

Deve ser dada uma atenção especial ao óxido nítrico e o seu papel na encefalopatia neonatal e na lesão de reperfusão. Durante a reperfusão e a reoxigenação, radicais de óxido nítrico podem ser gerados e, conseqüentemente, o peroxinitrito, que é altamente tóxico, pode ser formado e contribuir para a lesão celular. Espécies reativas de oxigênio e nitrogênio podem contribuir significativamente para o dano neuronal induzindo a peroxidação lipídica dos fosfolípídeos da membrana celular, o que conseqüentemente compromete a integridade da membrana celular (WONG et al, 2011).

2.4.3 Inflamação e Citocinas

Segundo Wong e colaboradores (2011), a resposta inflamatória e as citocinas pró-inflamatórias também estão envolvidas na patogênese da encefalopatia neonatal. As células da micróglia, que são os macrófagos residentes do SNC, podem ser ativadas por insultos hipóxicos-isquêmicos e, conseqüentemente, produzir citocinas pro inflamatórias como a interleucina(IL)-1 β , IL-6 e IL-18, assim como o fator de necrose tumoral α (TNF- α). A resposta inflamatória conseqüente causa um aumento na circulação cerebral e altera as funções dos neurônios e micróglia, resultando em lesão cerebral e edema citotóxico. A resposta inflamatória também envolve a supra-regulação de moléculas de adesão celular através de células endoteliais

pela IL-1 nos vasos sanguíneos cerebrais, resultando na infiltração e acúmulo de neutrófilos, inicialmente, seguido por células mononucleares. Essas células inflamatórias produzem ERO e citocinas inflamatórias adicionais, contribuindo ainda mais para a lesão celular. As citocinas ativam a óxido nítrico sintetase, resultando na produção de óxido nítrico. Simultaneamente, o TNF- α ativa as células da micróglia e pode ter efeito citotóxico direto no SNC. As citocinas podem lesionar a massa branca do cérebro ao inibir a diferenciação dos oligodendrócitos em desenvolvimento, induzindo apoptose oligodendroglial e causando degeneração da mielina. Entretanto, as citocinas também têm efeitos inflamatórios benéficos que incluem a ativação de células como os neutrófilos e a micróglia, que eliminam debris celulares e contribuem para a recuperação funcional. Assim, a resposta inflamatória após o insulto hipóxico-isquêmico é necessária para remover debris celulares, mas pode também causar danos.

Alguns casos de EHI não demonstram evidências de um episódio hipóxico-isquêmico. Existem teorias a respeito desse tipo de encefalopatia neonatal, que aponta o possível envolvimento de uma resposta inflamatória fetal, na qual citocinas inflamatórias são produzidas pelo sistema imune fetal em associação com infecções intrauterinas (como a placentite). Estudos têm correlacionado um aumento de citocinas pró-inflamatórias com lesões no SNC em neonatos humanos. Os mecanismos propostos pelos quais um aumento nas citocinas causaria danos ao SNC incluem os efeitos citotóxicos diretos, um aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica; um aumento da produção de NOS, cicloxigenase e radicais livres; aumento na secreção de aminoácidos excitatórios; e indução da síndrome da resposta inflamatória sistêmica; resultando nos efeitos deletérios associados com a inflamação descritos anteriormente (WONG et al, 2011).

A placentite em éguas não é rara e é um fator de risco para o desenvolvimento de déficits neurológicos agudos em potros neonatos, então é plausível, entretanto ainda não confirmado, que uma resposta inflamatória fetal pode ter um papel importante no desenvolvimento patofisiológico da encefalopatia neonatal em potros (WONG et al, 2011).

2.5 Sistema Renal

Durante a asfixia, ocorre uma diminuição da perfusão renal como resultado da redistribuição do débito cardíaco em potros. Em humanos, o dano renal, mesmo que moderado, foi provado como um marcador sensível de asfixia perinatal (VAALA, 1999).

2.6 Sistema Gastrointestinal

A hipóxia resulta em um menor fluxo sanguíneo mesentérico e esplênico e graus variáveis de isquemia intestinal. A forma mais grave de disfunção intestinal é a enterocolite necrosante (ECN). Durante a isquemia gastrointestinal, o metabolismo das células da mucosa diminui e a produção de muco protetivo cessa, permitindo que enzimas proteolíticas iniciem a autodigestão da mucosa. As bactérias que estavam no lúmen intestinal podem então colonizar, se multiplicar e invadir a parede intestinal. Algumas espécies de bactéria produzem gás intramural, o que causa pneumatose intestinal. Três condições são associadas com o desenvolvimento de ECN: injúria hipóxica-isquêmica nos intestinos, presença de bactérias intraluminais e alimentação enteral. Alguns potros podem desenvolver intussuscepção como resultado das variações de motilidade (VAALA 1999).

2.7 Sistema Cardiopulmonar

A resposta vascular pulmonar à hipóxia e acidemia inclui o aumento da resistência dos vasos pulmonares, hipertensão pulmonar, aumento da pressão arterial e persistência de fluxo sanguíneo direito para esquerdo através dos caminhos fetais (ducto arterioso patente, forâmen oval). Quando há persistência de circulação fetal, a hipoxemia é exacerbada. Quando a vasoconstrição pulmonar induzida pela asfixia ocorre, a entrega de substratos aos pneumócitos é prejudicada e a produção de surfactantes diminui, causando atelectasia pulmonar secundária. A asfixia também pode afetar o centro respiratório diretamente, resultando em padrões respiratórios anormais, incluindo apneia prolongada (VAALA, 1999).

Se a asfixia induz a passagem de mecônio *in utero*, então o feto pode aspirar mecônio. O mecônio pode causar obstrução mecânica das vias aéreas, resultando em sufocamento ou atelectasia pulmonar regional. A obstrução parcial das vias aéreas produz um mecanismo de válvula e à medida que as vias aéreas se alargam durante a inspiração, o ar pode passar ao redor desta obstrução e entrar nos alvéolos. Entretanto, durante a expiração, quando as vias aéreas se colapsam em torno da obstrução, este ar permanece aprisionado distalmente e, se a pressão intratorácica se eleva abruptamente, o ar pode passar dos alvéolos para os tecidos intersticiais do pulmão, originando o enfisema intersticial e, a seguir, o pneumotórax que constitui complicação frequente. A ação irritante do mecônio sobre o parênquima pulmonar poderá iniciar uma pneumonite química. Os lipídeos ativos encontrados no mecônio podem deslocar o

surfactante alveolar, resultando em instabilidade e colapso alveolar, aumentando a gravidade do quadro (DINIZ; CECCON, 2000).

Efeitos adversos da asfixia na função do miocárdio incluem a redução da contratilidade miocárdica, disfunção do ventrículo esquerdo, insuficiência da válvula tricúspide e falência cardíaca. Como resultado da insuficiência cardíaca, o potro pode desenvolver hipotensão sistêmica, diminuição do fluxo sanguíneo renal e diminuição da perfusão pulmonar (VAALA, 1999).

2.8 Sistema Hepático e Endócrino

Danos hipóxicos ao fígado produzem um aumento das enzimas hepatocelulares e biliares. Uma função hepática prejudicada deixa o neonato mais suscetível a alterações na homeostase da glicose e pode resultar em uma diminuição dos mecanismos de defesa hepáticos e uma maior suscetibilidade à sepse. Os danos aos órgãos endócrinos associados com hipóxia incluem hemorragia e necrose da glândula adrenal, que pode resultar em hipocortisolemia. Além disso, pode ocorrer dano à paratireoide, que resultaria em hipocalcemia. Podem ocorrer danos pancreáticos e atividade anormal da insulina (VAALA, 1999).

3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é realizado com base no histórico do animal, sinais clínicos, exame clínico, achados laboratoriais e exames complementares.

3.1 Histórico

A síndrome da asfixia perinatal não tem predileção de gênero ou raça e os sinais clínicos se apresentam nas primeiras 72 horas pós-parto. O parto pode ser normal, caso no qual desconfia-se de uma insuficiência placentária ou hipóxia *in utero*. Como já citado anteriormente, alguns exemplos de situações associadas com hipóxia incluiriam distocias, separação prematura da placenta, gestação gemelar, passagem de mecônio *in utero* e evidências de doenças placentárias, com uma placenta pesada ou edemaciada. O peso da placenta não deve passar de 10% do peso do potro, do contrário seria indicativo de algum processo inflamatório placentário, que pode ter diversas origens. Doenças no trato reprodutor (placentite, ruptura do tendão pré-púbico, hidroalantoide, hidroâmion etc.) ou doenças sistêmicas (anemia, hipoproteinemia, endotoxemia etc.) também são um fator de risco (VAALA, 2009).

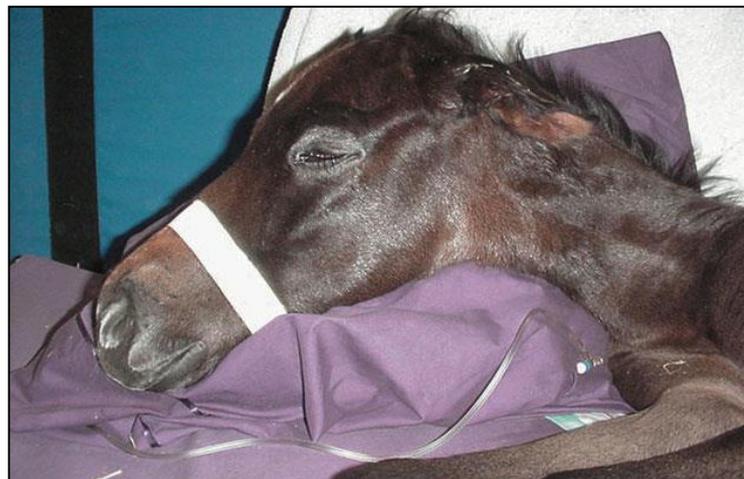
3.2 Sinais Clínicos

A gravidade dos sinais clínicos e os órgãos afetados dependem da severidade, duração e repetitividade do insulto hipóxico-isquêmico, assim como o momento do insulto em relação ao desenvolvimento fetal ou neonatal. Em função deste grande número de variáveis, a síndrome pode ter uma grande variedade de apresentações clínicas. Todos os sistemas podem estar envolvidos no potro, entretanto os mais comuns são o sistema nervoso central, rins, trato gastrointestinal, sistema cardiovascular, pulmões e fígado (nesta ordem) (PALMER, 2015). Em um estudo de asfixia perinatal em neonatos humanos, 82% tinham disfunções do sistema neurológico central, 52% renal, 29% cardíaco, 29% gastrointestinal e 26% pulmonar (MARTIN-ANCEL et al., 1995)

Os sinais de doença nervosa central são os mais comuns e os mais notáveis. Potros levemente afetados apresentam tremores e hiperexcitabilidade. Neonatos moderadamente afetados exibem estupor (figura 4), sonolência, letargia e hipotonia que pode ser acompanhada por crises epiléticas e rigidez dos extensores (figura 5); além disso podem ter disfagia, diminuição do tônus da língua, bruxismo, cegueira central, midríase, anisocoria, nistagmo,

inclinação da cabeça e perda do reflexo de sucção (figura 6). Potros prematuros são mais propensos a ter “convulsões leves” caracterizadas por eventos paroxísticos, incluindo piscar de olhos, desvio ocular, nistagmo, movimentos de pedalagem, uma variedade de movimentos oral-bucal-linguais (por exemplo, protrusão intermitente da língua – figura 7), ficar se debatendo, e outras alterações vasomotoras (por exemplo: apneia, padrões respiratórios anormais, alterações do ritmo cardíaco). A postura tônica é outra atividade convulsiva sutil caracterizada por hiperextensão ou flexão simétrica dos membros e é muitas vezes acompanhada por movimentos anormais dos olhos e apneia. Potros severamente afetados tem depressão severa do SNC, coma e perda da regulação central da respiração, pressão arterial e temperatura, levando à morte. Déficits dos membros e espasticidade generalizada são menos comuns (VAALA, 2009).

Figura 4 – Potro com SAP apresentando estupor.



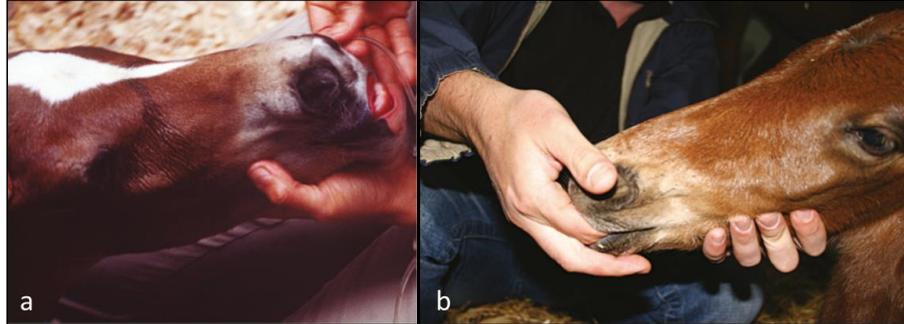
Fonte: Bernard e Barr (2011)

Figura 5 – Potro com SAP com Rigidez dos Extensores



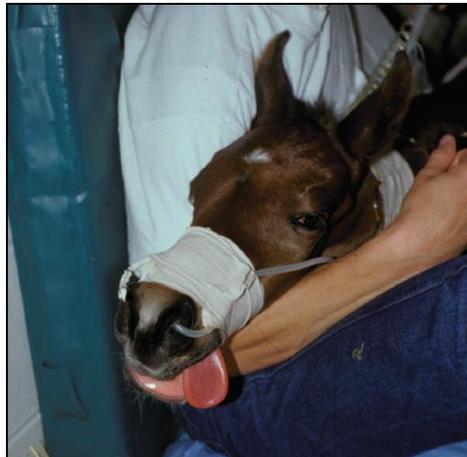
Fonte: Bernard e Barr (2011)

Figura 6 – Reflexos de sucção em potros. a: reflexo de sucção normal; b: ausência de reflexo de sucção.



Fonte: McAuliffe e Slovis (2008)

Figura 7 – Protrusão da Língua em um Potro com SAP



Fonte: McAuliffe e Slovis (2008)

Os rins são o segundo alvo mais comum da doença hipóxica nos equinos. Os sinais mais comuns são oligúria ou anúria, com subsequente formação de edema periférico. Frequentemente a manifestação renal não é acompanhada por um aumento de creatinina sérica no início da doença. Se a doença é moderada, o problema é transitório e pode ser facilmente corrigido. Pode ocorrer uma falha na transição da fisiologia renal fetal para a neonatal, disfunção tubular moderada a severa, doença glomerular, distúrbios na secreção e ação do hormônio antidiurético ou uma combinação de problemas. Raramente a doença renal vai resultar em dano irreversível ou doença renal crônica (PALMER, 2015).

O terceiro alvo mais comum da hipoxemia é o trato gastrointestinal (TGI). O TGI é especialmente suscetível a danos quando a exigência metabólica causada pela digestão é simultânea a episódios hipoxêmicos. Os sinais associados com danos hipóxicos podem variar: indigestão moderada, falha na absorção de colostro, dismotilidade, íleo, diapedese de sangue

para o lúmen, necrose epitelial, desenvolvimento de intussuscepções ou estenoses, gastrite ou enterite/colite hemorrágicas. Doenças gastrointestinais hipóxicas podem ser um fator predisponente no desenvolvimento de sepse e Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) secundária a translocação de bactérias através do TGI (PALMER, 2015). Além disso, pode ocorrer ruptura intestinal, pneumoperitônio e peritonite bacteriana severa (VAALA, 2009).

Outros sistemas afetados incluem o cardiovascular, resultando em uma falta de resposta dos vasos periféricos aos agentes adrenérgicos exógenos e endógenos e colapso cardiovascular resultando em choque. Arritmias secundárias a lesões cardíacas focais também são comuns. Danos pulmonares significantes podem ocorrer e uma reversão para a circulação fetal pode ser facilmente induzida, resultando em uma asfixia ainda mais grave. Mais raramente, o fígado pode ser prejudicado e uma hepatite moderada a severa pode ocorrer. Muitas vezes, o dano aos tecidos resulta na indução da SIRS. Uma vez que a SIRS se desenvolve, pode ser impossível de revertê-la e comumente o animal vai a óbito. Felizmente, essas situações são raras.

3.3 Achados Laboratoriais

Na tabela 2, estão listados os sinais clínicos e alterações laboratoriais mais comuns associados com os diferentes sistemas afetados pela SAP.

Animais com a SAP podem ter acidose metabólica, com um $\text{pH} < 7,3$ e uma concentração sérica de bicarbonato menor do que 20 mEq/L. A insuficiência placentária pré-parto pode ser associada com azotemia neonatal, na qual os potros tem uma concentração de creatinina maior do que 3,5mg/dL. Potros com depressão respiratória podem desenvolver hipoxemia e acidose respiratória com um $\text{Po}_2 < 60\text{mmHg}$; $\text{Pco}_2 > 65\text{mmHg}$ (VAALA, 2009).

Segundo Madigan (2013), pode haver um aumento da enzima creatina quinase, refletindo hipóxia e dano muscular que podem ser resultado de distocias e um aumento da creatinina, que pode ocorrer em casos de patologias placentárias maternas e não ser necessariamente de origem renal. Em 2010, Ringger e colaboradores publicaram um estudo que demonstrou que a ubiquitina-C-terminal hidrolase L1 tem potencial como um biomarcador de lesão neuronal em potros neonatais com sinais clínicos de síndrome da asfixia perinatal.

Tabela 2 - Condições Clínico-Patológicas Associadas à Síndrome da Asfixia Perinatal

Sistema	Sinais Clínicos	Achados Laboratoriais	Patologia/Lesões
Nervoso	Hipotonia, hipertonia, convulsões, coma, perda do reflexo de sucção, déficits proprioceptivos, apneia	Aumento da pressão intracraniana, da permeabilidade da barreira hematoencefálica e do quociente de albumina	Hemorragia cerebral, edema intracelular, necrose isquêmica
Renal	Oligúria, anúria, edema generalizado	Azotemia, hiponatremia, hipocloremia, urinálise anormal	Necrose tubular, dano glomerular
Gastrointestinal	Cólica, íleo, distensão abdominal, diarreia sanguinolenta, refluxo gástrico	Sangue oculto nas fezes e no refluxo, pneumatose intestinal	Necrose isquêmica da mucosa, enterocolite, úlceras
Respiratório	Desconforto respiratório, taquipneia, dispneia, retração intercostal	Hipoxemia, hipercapnia, acidose respiratória	Doença da membrana hialina, atelectasia, aspiração de mecônio, fraturas de costela, hipertensão pulmonar
Circulatório	Arritmia, pulso fraco, taquicardia, edema, hipotensão	Hipoxemia, enzimas do miocárdio elevadas	Infarto do miocárdio, insuficiência valvular, circulação fetal persistente
Hepático	Icterícia, atividade mental anormal	Hiperbilirrubinemia, enzimas hepáticas elevadas	Necrose hepatocelular, estase biliar
Endócrino (Adrenais e paratireoides)	Fraqueza, apneia, convulsões	Hipocortisolemia, hipocalcemia	Necrose, hemorragia

Fonte: Vaala (2009)

3.4 Exames Complementares

Potros com enterocolite necrosante tem íleo generalizado e engrossamento da parede intestinal com ou sem acúmulo de gás intramural, o que pode ser visto através da ultrassonografia transabdominal com um transdutor de 5-7,5-MHz (VAALA, 2009).

Em humanos, a ressonância magnética (RM) é a modalidade de imagem que fornece mais informações para o diagnóstico da HIE no recém-nascido. O padrão de lesões visto na RM em bebês humanos é usada para ajudar a prever o prognóstico do desenvolvimento neurológico a longo prazo. Até o momento, não existem relatos na literatura de achados na RM em potros com HIE. No entanto, a RM está se tornando muito mais comum em hospitais de referência, e então a ressonância de potros com sinais neurológicos presumivelmente causados por HIE será mais acessível; assim a capacidade de diagnosticar a SAP e monitorar a sua progressão poderá aumentar consideravelmente (DICKEY; LONG; HUNT, 2011).

Segundo Vaala (2009), pode ser realizada ultrassonografia transabdominal em éguas prenhas para verificar a condição do feto e a integridade da placenta. A linha ventral da égua deve ser limpa e uma tricotomia deve ser realizada da região do umbigo até a região caudal da glândula mamária e o gel é então aplicado. Normalmente a contenção da égua é mínima, e a sedação química deve ser evitada, já que a xilazina e a detomidina induzem a bradicardia fetal e diminuem a movimentação do feto. O transdutor a ser usado é de 2,5 a 3,5-MHz.

Os sinais de comprometimento fetal ou placentário no último mês de gestação são os seguintes:

- Bradicardia fetal persistente: frequência cardíaca fetal <50 a 60 bpm; perda de variabilidade da frequência cardíaca fetal
- Movimentação fetal reduzida ou ausente por períodos de tempo prolongados (>30 min);
- Diminuição do volume de fluidos fetais: as maiores medidas de fluido amniótico devem estar em média em torno de 8cm, e as de fluido alantoide 13cm;
- Grandes áreas de separação placentária;
- Engrossamento placentário generalizado: espessura uteroplacentária combinada > 15 mm.

Segundo Vaala (2009), quando medida por via transretal a partir do dia 330 de gestação, a espessura uteroplacentária na estrela cervical não deve passar 12 mm. Por outro lado, Loff

(2009) não observou diferença significativa na espessura da junção uteroplacentária entre éguas puro sangue de corrida com e sem placentite ascendente.

4. TRATAMENTO

As dosagens de medicamentos específicos utilizadas no tratamento das diferentes condições clínicas associadas com a Síndrome da Asfixia Perinatal, assim como algumas literaturas recomendadas, estão apresentadas na tabela 3.

4.1 Controle das Convulsões

É extremamente importante que as convulsões sejam controladas, pois aumentam o consumo de oxigênio tanto cerebral como de outros tecidos e diminui a eficiência da ventilação, podendo piorar lesões já existentes (WONG et al., 2009). O diazepam pode ser usado para o controle emergencial das convulsões, pois tem um rápido efeito. Entretanto, também tem uma curta duração e pode ser repetido em 30 minutos. Se mais de duas convulsões ocorrerem, o fenobarbital deve ser administrado, já que o diazepam pode induzir depressão respiratória (VAALA, 2009). O fenobarbital deve ser dado repetidamente até que as convulsões estejam controladas (PALMER, 2015). Se o fenobarbital falhar, pode-se tentar a fenitoína. Atualmente, alguns clínicos estão utilizando também midazolam em bolus ou infusão contínua. Deve-se levar em consideração que o midazolam causa uma diminuição na perfusão cerebral temporária, o que seria contraindicado no caso da síndrome, já que, segundo Palmer (2015) a consideração mais importante ao tratar a encefalopatia neonatal deve ser manter a perfusão cerebral. Quetamina e xilazina devem ser evitadas nesses casos porque causam hipertensão cerebral. A acepromazina também deve ser evitada porque diminui o limiar da convulsão. Vaala (2009) afirma que o pentobarbital é uma alternativa ao fenobarbital, mas que não deve ser usado a longo prazo.

É importante proteger o potro de traumas durante as crises convulsivas (figura 8), proporcionando um ambiente acolchoado e uma cama macia, além de equipamento protetor na cabeça e membros (figura 9).

Figura 8 – Potro com Traumas Causados por Convulsões



Fonte: McAuliffe e Slovis (2008)

Figura 9 – Potro que apresentava convulsões com equipamento protetor na cabeça e membros.



Fonte: Bernard e Barr (2011)

4.2 Suporte Cerebral

A terapia mais importante é a de manutenção da perfusão cerebral, o que se alcança com uma fluidoterapia adequada (sem sobrecarga) e com a manutenção da pressão sanguínea adequada através do uso de inotrópicos e vasopressores. O edema cerebral está presente apenas nos casos mais severos, o que ocorre primeiramente é o edema celular. Ocasionalmente, a tiamina é usada para estimular os processos que diminuem o edema celular, mas a sua eficácia

não é comprovada. Alguns veterinários usam fármacos com manitol ou DMSO. Palmer (2015) acredita que o DMSO e o manitol não fizeram diferença nos seus casos onde o cérebro estava muito prejudicado. Vaala (2009) afirma que o manitol pode exacerbar hemorragias intracraniais e causar alterações importantes na osmolalidade plasmática, tornando importante a monitoração da hidratação do paciente. Por outro lado, Madigan (2013) utiliza o manitol para diminuir o edema cerebral e diz não haver piora nos casos de hemorragia cerebral. Wong e colaboradores (2009) dizem que o manitol não resultou em melhora clínica no edema cerebral dos seus pacientes, talvez porque o edema seja intracelular e o manitol tenha efeito extracelular.

A naloxona é uma antagonista de opioides e tem sido usada para diminuir a depressão do SNC. Além disso, o sulfato de magnésio é usado como antagonista dos receptores NMDA, reduzindo a geração de radicais livres induzida pela hipóxia. A vitamina C é um antioxidante que inibe a ligação de neurotransmissores aos receptores de NMDA. A vitamina E também é usada pelo seu efeito antioxidante, pois reage com os radicais peróxil, evitando que os mesmos se liguem aos ácidos graxos livres, evitando um processo de degradação (VAALA, 2009).

Enquanto a vitamina C é hidrofílica e o principal antioxidante em ambientes aquosos, a vitamina E é lipofílica e a principal em ambientes lipídicos. E como a vitamina E é solúvel em lipídeos, para atingir a dose efetiva no cérebro ou na circulação, ela precisa ser dada dias antes do insulto hipóxico-isquêmico, o que acaba sendo um problema (SLOVIS, 2011). O alopurinol é inibidor da xantina oxidase, que em lesões de reperfusão reage com os produtos de degradação da purina para produzir oxidantes (GALVIN; COLLINS, 2004). O alopurinol tem, então, efeito antioxidante, não é caro e existem relatos de seu benefício. Entretanto, deve ser administrado no máximo em até duas a três horas pós-parto (HAHN, 2008).

Atualmente, em humanos a hipotermia é a modalidade terapêutica mais importante no tratamento da HIE e envolve a redução da temperatura para 33°C, que deve ser iniciada no máximo até seis horas após o parto. Após isso, a hipotermia é continuada por 72 horas seguida por um reaquecimento gradual durante 12 horas. A hipotermia terapêutica tem por objetivo diminuir a temperatura das estruturas vulneráveis profundas do cérebro, os gânglios basais, a 32-34 °C. A hipotermia terapêutica é o único tratamento que melhorou a recuperação dos neonatos com HIE, mas não proporciona uma proteção completa e há evidências de que não é tão eficaz em casos mais graves. A hipotermia em potros ainda não é muito utilizada, mas é importante levar em consideração os resultados em outras espécies (DICKEY; LONG; HUNT, 2011).

4.3 Correção de Desequilíbrios Metabólicos

Frequentemente esses potros tem uma variedade de problemas metabólicos, incluindo hipoglicemia/hiperglicemia, hipocalcemia/hipercalcemia, hipocloremia/hipercloremia e vários graus de acidose metabólica. Todos esses problemas devem ser abordados, mas deve-se levar em consideração o período hipoglicêmico normal e o achado comum de hipocalcemia sem sinais clínicos associados (PALMER, 2015).

4.4 Manutenção dos Gases Sanguíneos

Potros que sofrem de SAP frequentemente tem crises de hipoxemia e ocasionalmente hipercapnia. Tradicionalmente, acreditava-se que esses problemas teriam que ser tratados ou consequências iriam ocorrer, levando a novos danos. Entretanto, existem evidências de que hipercapnia e hipoxemia moderadas podem ser benéficas, e portanto as mesmas têm sido induzidas para efeito terapêutico. Ainda não se sabe em qual ponto a hipercapnia e hipoxemia deixam de ser benéficas e começam a ser prejudiciais. O tratamento com oxigênio intranasal e ocasionalmente cafeína ou ventilação com pressão positiva podem ser necessários. O pH do sangue deve ser corrigido e mantido em uma faixa normal. Potros neonatos em estado crítico comumente desenvolvem distúrbios eletrolíticos que resultam em alcalose metabólica. Esses potros desenvolvem uma hipercapnia para tentar compensar a alcalose e essa resposta fisiológica deve ser tratada corrigindo as anormalidades eletrolíticas e não manipulando o sistema respiratório com fármacos ou ventilação mecânica. (PALMER, 2015). O oxigênio intranasal deve ser umidificado e administrado na taxa de 5-8L/min (SLOVIS, 2011).

Muitos potros com a síndrome neonatal vão sofrer depressão dos receptores respiratórios centrais. Apesar desses potros serem bons candidatos para ventilação mecânica, muitos respondem adequadamente a estimulantes do centro respiratório. A cafeína pode estimular adequadamente a respiração, pois ajuda a aumentar a sensibilidade ao dióxido de carbono no centro respiratório central, levando a um aumento da frequência respiratória (VAALA, 2009). A meia-vida da cafeína em neonatos humanos é muito variável, o que torna a farmacodinâmica do produto difícil de prever. Em neonatos humanos, as concentrações terapêuticas séricas de cafeína variam entre 5 e 25µg/mL, com reações tóxicas sendo observadas em concentrações acima de 40µg/mL. Palmer (2015) afirma que potros tratados com níveis séricos entre 4 e 10 µg/mL têm um elevado nível de estimulação e ficam mais reativos a estímulos ambientais. Reações adversas incluem hiperatividade, taquicardia e

inquietação. A terapia com cafeína irá falhar se a hipercapnia for uma resposta à alcalose metabólica e o pH não estiver baixo. Em um estudo, o doxapram foi mais eficaz do que a cafeína para a correção rápida da hipercapnia em potros com SAP, mas não corrigiu a acidose. Ainda são necessários mais estudos para avaliar a segurança do uso de doxapram em neonatos com a síndrome (GIGUÈRE; SLADE; SANCHEZ, 2008).

4.5 Manutenção da Perfusão Tecidual

É extremamente importante manter a perfusão tecidual e o fornecimento de oxigênio aos tecidos para evitar novos danos. A capacidade de oxigenação do sangue deve ser mantida através da manutenção do hematócrito, que deve ficar sempre acima de 20%, realizando transfusões sanguíneas caso seja necessário (PALMER, 2008). Um volume adequado de plasma deve ser mantido, tomando-se o cuidado de não fazer uma sobrecarga de fluido no paciente. Isso é muito importante porque a sobrecarga de fluido pode levar a um edema cerebral e edema de outros tecidos, como o gastrointestinal, o que pode exacerbar danos nessas áreas ao interferir no fornecimento de oxigênio. Além disso, pode levar a edema pulmonar, resultando em uma troca menos eficiente de gases, e edema cardíaco, levando a uma diminuição do débito cardíaco. A perfusão deve ser mantida através de um débito cardíaco e pressão sanguínea adequados. Pode-se acompanhar se a perfusão está sendo adequada através do débito urinário, perfusão dos membros, perfusão cerebral refletida por um estado mental melhorado, perfusão intestinal indicada por função gastrointestinal normal etc.

Segundo Slovis (2011), para um potro de 50 kg, deve ser administrada fluidoterapia na taxa de 50-120mL/kg/d, a fluidoterapia de manutenção em potros deve ser baixa em sódio (NaCl 0,45%, Dextrose 5%, NaCl 0,45%+Dextrose 2,5%). Como o leite tem baixas quantidades de sódio, a fluidoterapia de manutenção em potros não deve ter altas concentrações de sódio. Entretanto, a fluidoterapia de reposição nunca deve ser feita com fluidos hipotônicos com baixo sódio, para a estabilização aguda emergencial do paciente deve-se usar fluidos isotônicos (NaCl 0,9%; Plasma-lyte e Ringer com Lactato).

Frequentemente, potros com a síndrome da asfixia perinatal necessitam de terapia com inotrópicos e vasopressores. Ocasionalmente, os danos hipóxicos e sépticos são tão severos que os vasos não respondem a esses fármacos e outras alternativas são necessárias.

4.6 Manutenção da Função Renal

Os rins são alvo do dano hipóxico e séptico. Os sinais podem ser associados com danos ao fluxo sanguíneo renal normal ou edema tubular progredindo para necrose tubular aguda. É importante controlar a entrada de fluidos e a produção de urina, para ter certeza que não está ocorrendo uma sobrecarga de fluidos. A produção de urina deve ser de 5-7mL/kg/h (SLOVIS, 2011). Sinais precoces de sobrecarga de fluido incluem edema ventral, especialmente entre os membros torácicos e nos membros distais. O edema pode ocorrer em outros órgãos, mas é difícil ser detectado clinicamente. A forma mais sensível de detectar sobrecarga de fluido é através da observação de aumento de peso não nutricional. Pesagens diárias, ou até mais de uma vez ao dia, são muito importantes no manejo clínico do neonato. O edema pulmonar é um sinal tardio e mais comumente associado com perda de integridade vascular do que com sobrecarga de fluido. Se presente, o edema pulmonar pode interferir na troca de gases e diminuir a complacência pulmonar, levando a estresse e falência dos pulmões. O edema cerebral também é um sinal tardio e também é mais associado com lesões vasculares, mas pode resultar em agravamento dos sinais neurológicos centrais, o que deve alertar o clínico sobre uma possível sobrecarga de fluido terminal (PALMER, 2015).

Apesar de a dopamina ou furosemida não exercerem o papel de proteção renal ou reversão de danos renais, esses fármacos podem melhorar o débito urinário e podem ser úteis em sobrecargas de fluido. Em condições de insuficiência renal oligúrica, não é necessário aumentar a diurese do animal. Fazendo isso, acaba sendo necessário repor o fluido perdido, o que torna a administração de diuréticos um desperdício. Palmer (2015) opta por uso mais conservativo de diuréticos. Doses baixas de dopamina podem induzir a natriurese. A furosemida pode ser dada em bolus ou infusão contínua. Quando se realiza diurese com furosemida, deve-se tomar cuidado com o equilíbrio eletrolítico já que a mesma pode causar perda de potássio, cloro e cálcio, podendo resultar em alcalose metabólica.

4.7 Manutenção da Função Gastrointestinal

Danos sépticos e hipóxicos ao trato gastrointestinal pode resultar em uma variedade de sinais clínicos. Continuar alimentando os neonatos diante de episódios de hipoxemia e isquemia pode resultar em danos adicionais ao TGI. Por isso, a alimentação oral deve ser realizada cuidadosamente e frequentemente as exigências nutricionais dos potros não podem ser fornecidas por via oral. Nesses casos, a nutrição parenteral tem um grande valor e é comumente

usada. Danos ao TGI parecem ser tardios em relação a outros tecidos e a sua real extensão pode não ser reconhecida por dias ou até semanas. O uso, mesmo que zeloso, de pró-cinéticos em animais com baixa motilidade predispõe a danos ainda maiores e intussuscepções. A dismotilidade é o sinal clínico mais comum, resultando em retenção de mecônio e falha na passagem de fezes por um tempo prolongado, que pode ser de semanas mas normalmente é de quatro a sete dias (PALMER, 2015).

A nutrição do potro não deve depender totalmente da alimentação enteral até que a dismotilidade seja resolvida, o que é indicado através de uma defecação regular. Nos casos de potros com gastro-enteropatias, é importante verificar se houve uma transferência de imunidade passiva adequada e se há homeostase da glicose.

4.8 Reconhecimento e Tratamento Precoce de Infecções Secundárias

Potros com a síndrome são extremamente suscetíveis a infecções secundárias, e quase sempre as desenvolvem. Os neonatos devem ser monitorados frequentemente para a localização de sinais de infecção e culturas sanguíneas devem ser obtidas repetidamente na tentativa de obter um agente etiológico. Deve-se atentar aos resultados de cultura e sensibilidade e ao histórico de patógenos do hospital onde o animal está internado, pois estes devem direcionar a terapia antimicrobiana. Além disso, mensurações de IgG e transfusão de plasma devem ser realizadas quando necessário (PALMER, 2015).

Entre as 18 e 24 horas de vida, os níveis séricos de IgG do potro devem ser $>800\text{mg/dL}$. Caso sejam menores, deve ser administrado 10-20mL/kg de plasma hiperimune IV, se o potro tiver mais que 18 horas de vida ou função gastrointestinal comprometida. Caso o potro tenha menos de 12 horas e um intestino funcional (sem sinais de cólica ou refluxo) pode ser administrado 40g/kg de IgG PO por mamadeira ou tubo nasogástrico utilizando um colostro de boa qualidade (VAALA, 2009).

4.9 Cuidados Gerais de Suporte

Cuidados gerais de enfermagem são muito importante nestes indivíduos para evitar problemas secundários e para acelerar a recuperação dos mesmos. Um ambiente limpo, seco e com temperatura adequada é muito importante. Mudanças de decúbito e fisioterapia periódicas também são importantes, é importante que estes potros permaneçam em decúbito esternal (figura 10) porque o decúbito lateral prejudica a função respiratória do animal. Deve ser dada

atenção a detalhes como produção fecal e urinária e mudanças de comportamento e atitude (PALMER, 2015).

Figura 10 – Potro Mantido em Decúbito Externo



Fonte: McAuliffe e Slovis (2008)

Tabela 3 - Terapêuticas para Potros com Síndrome da Asfixia Perinatal

Sistema	Doses	Comentários ou Referências
<i>Sistema Nervoso Central: realizar exames neurológicos regulares</i>		
<i>Controle de Convulsões</i>		
Diazepam	0,1-0,4mg/kg IV, conforme necessário	
Fenobarbital	2-10 mg/kg IV q12h para convulsões persistentes	Monitorar concentrações séricas
Pentobarbital	2-10 mg/kg IV	
Midazolam	0,04-0,1 mg/kg IV, conforme necessário 0,02-0,06 mg/kg/h CRI para convulsões persistentes	50 mg adicionadas a 90 mL de NaCl 0,9% resulta em uma solução a 0,5mg/mL
<i>Antagonistas do NMDA</i>		
Sulfato de Magnésio	0,05 mg/kg/h IV CRI, dose de ataque 0,025 mg/kg/h IV CRI, dose de manutenção	
<i>Redução do Edema no SNC</i>		
Manitol	0,25-1,0g/kg IV em solução 20% ao longo de 20 min, q12-24h	Contraindicado em suspeitas de hemorragia cerebral
DMSO	0,5 g/kg IV em solução 10% ao longo de 30-60 min, q12-24h	
<i>Antioxidantes</i>		
Vitamina E	5000 UI PO q24h	
Vitamina C	100 mg/kg/d IV	
Tiamina	10 mg/kg IV	
DMSO	0,5 g/kg em solução 10%	
Alopurinol	44mg/kg PO nas primeiras 4h de vida	

(continuação)

Sistema Respiratório: monitorar gases arteriais (P_{aO_2}, P_{aCO_2}, pH, HCO_3^-)		
<i>Hipoxemia</i>		
Oxigênio Intranasal	3-5 L/min oxigênio umidificado	Manter o paciente em decúbito esternal
<i>Hipercapnia</i>		
Doxapram	0,02-0,05 mg/kg/h CRI	Pode ser mais efetivo que a cafeína
Cafeína	10 mg/kg PO ou per rectum, dose de ataque 2,5 mg/kg PO ou per rectum, conforme necessário	
<i>Hipoxemia e Hipercapnia Persistente/Severa</i>		
Ventilação Mecânica		Palmer (2005)
Substituição de Surfactantes	Considerar se suspeitar de disfunção ou deficiência de surfactante	
Anti-inflamatórios		
Pentoxifilina	10 mg/kg PO q12h	Informações farmacológicas específicas para potros não estão disponíveis
Sistema renal: monitorar urinálise, débito urinário, peso corporal, excreção de eletrólitos na urina; medicações podem não ajudar muito; importante fornecer fluidos IV criteriosamente		
Fenoldopam	0,04 µg/kg/min CRI	Agonista dos receptores dopamina-1
Furosemida	0,5-1,0 mg/kg IV q8-12h 0,12 mg/kg IV dose de ataque; 0,12 mg/kg/h CRI	Monitorar eletrólitos séricos
Manitol	0,5-1,0 g/kg IV em solução 20% durante 20 min	Diurético osmótico

(continuação)

<i>Sistema Cardiovascular: monitorar pressão sanguínea, níveis de lactato sérico e fluidoterapia</i>		
Dopamina	2-5 µg/kg/min CRI (como um inotrópico) 5-10 µg/kg/min CRI (como um vasopressor)	Monitorar frequência e ritmo cardíaco e pressão sanguínea
Dobutamina	1-3 µg/kg/min CRI	Monitorar frequência e ritmo cardíaco e pressão sanguínea
Norepinefrina	0,1-1,5 µg/kg/min CRI	Monitorar frequência e ritmo cardíaco e pressão sanguínea Corley (2004)
Fluidoterapia	2-5 mL/kg/h IV, manutenção	Reavaliar fluidoterapia frequentemente Palmer (2004)
<i>Sistema Gastrointestinal: passar tubo nasogástrica para avaliar a presença de refluxo gástrico; se o refluxo for significativo, prover nutrição parenteral</i>		
<i>Medicações antiúlcera / protetores gastrointestinais</i>		
Sucralfato	20-40 mg/kg PO q6h	
Omeprazol	4 mg/kg PO q24h	Não regulamentado para potros com menos de quatro semanas, mas usado frequentemente.
Subsalicilato de Bismuto	0,5-4,0 mL/kg PO q6-24h	
<i>Medicações Procinéticas</i>		
Eritromicina	0,1-1,0 mg/kg/h CRI	
Lidocaína	1,3 mg/kg IV lento, dose de ataque 0,05 mg/kg/min CRI	
Metoclopramida	0,1-0,3 mg/kg IV durante 30 min q6h 0,04 mg/kg/h CRI 0,1-0,25 mg/kg PO q6h	Koenig e Cote (2006)

(continuação)

<i>Suporte Nutricional: evitar alimentação enteral se o refluxo gástrico é significativa</i>		
Alimentação enteral	Leite materno: 10 – 25% do peso do potro por dia; dividir o volume em alimentações a cada duas horas.	
Nutrição Parenteral	10 g/kg/d de dextrose; 2 g/kg/d de aminoácidos; 1g/d de lipídeos	
<i>Hipoglicemia</i>		
Dextrose	4-8 mg/kg/min CRI	Evitar hiperglicemia Buechner-Maxwell (2005)
<i>Correção de Desequilíbrios Metabólicos e Prevenção de Infecções Secundárias</i>		
Acidose metabólica	Prover suplementação com bicarbonato de sódio após o potro ter hidratado adequadamente com solução cristalóide	Pode causar hipernatremia ou hipocalemia
Desarranjos eletrolíticos	Corrigir desequilíbrios eletrolíticos com suplementação oral ou IV	
Antimicrobianos profiláticos	Considerar a administração de antimicrobianos de amplo espectro (ceftiofur, ampicilina – monitorar danos renais)	Hagget e Wilson (2008) Corley e Hollis (2009)
Garantir uma transferência passiva de anticorpos maternos adequada.	Administrar plasma e colostro no caso de falha na transferência passiva	

Fonte: Wong et al. (2009)

5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Segundo Vaala (2009), convulsões nos primeiros dias de vida podem ter origem congênita ou adquirida. Entre as causas de convulsões de origem adquirida temos:

- Desequilíbrios metabólicos (hipocalcemia, hipoglicemia, hipomagnesemia, hipo/hipernatremia);
- Hiperosmolalidade (hiperlipemia, hiperglicemia);
- Azotemia severa;
- Encefalopatia hepática – enzimas hepáticas (AST, GGT, SDH), amônia sérica e níveis de bilirrubina elevados, simultâneos com níveis baixos de glicose e ureia;
- Doenças infecciosas
 - Meningite bacteriana – análise do fluido cérebro-espinhal (leucócitos >5-10 céls./ μ L; proteína total >150mg/dL), hemocultura positiva, hemograma alterado (leucopenia, neutropenia, neutrófilos tóxicos);
 - Meningite viral associada com EHV-1 – títulos virais positivos antes da primeira mamada, isolamento viral e PCR da camada leucocitária, PCR do swab nasal;
- Trauma craniano.

Causas congênitas de convulsões incluem malformações do SNC, entre elas hidrocefalia, agenesia de corpo caloso, abiotrofia cerebelar (comum em potros árabes), hidranencefalia e a síndrome do potro lavanda (observada na linhagem Egípcia de potros árabes que têm pelagem diluída) (VAALA, 2009).

Uma vez que esses diferenciais forem descartados, a asfixia perinatal deve ser considerada como uma causa dos déficits neurológicos do animal (GALVIN, COLLINS, 2004).

6. PROGNÓSTICO

O prognóstico é variável e depende da severidade do insulto hipóxico-isquêmico assim como da resposta do indivíduo, início do tratamento e desenvolvimento de problemas secundários (WONG et al., 2009). Com o suporte adequado, 70% a 80% dos potros com esta síndrome se recuperam. A maioria dos potros se recupera completamente, e muitos sobreviventes viram atletas de alta performance, como o cavalo Strike the Gold, vencedor do Kentucky Derby em 1991 (UNIVERSITY OF FLORIDA CVM, 2009). Potros com o pior prognóstico são os que desenvolvem sepse, não mostram quaisquer sinais de melhora neurológica nos primeiros cinco dias de vida, permanecem em estado comatoso, dificilmente se levantam e tem convulsões severas e recorrentes. Potros prematuros e dismaturos que sofreram um insulto prolongado *in utero* são mais propensos a ter hipotensão refratária e convulsões persistentes do que os potros a termo. Raramente, sequelas do SNC a longo prazo incluem docilidade incomum quando adulto, problemas de visão, espasticidade na andadura e convulsões recorrentes. A seguir estão listados critérios para prognóstico favorável ou desfavorável (VAALA, 2009).

Critérios favoráveis:

- Potros a termo com insultos *in utero* ou no peri-parto breves;
- Envolvimento renal e gastrointestinal mínimo;
- Potros normais ao nascimento, que desenvolvem déficits do SNC em 12 a 24 pós-parto.

Critérios desfavoráveis:

- Animais muito prematuros com insulto *in utero* ou no peri-parto;
- Septicemia simultânea;
- Enterocolite necrosante grave;
- Hipotensão não responsiva e oligúria;
- Convulsões persistentes que continuam após os cinco dias de idade, apesar de terapia anticonvulsivante;
- Potros que apresentam sinais clínicos no pós-parto imediato e permanecem comatosos e irresponsivos;

- Sinais de danos grave ao tronco encefálico grave: a perda de controle da termorregulação, apneia profunda, aumento da pressão intraocular sugestiva de aumento da pressão intracraniana.

7. CONCLUSÃO

Embora a Síndrome da Asfixia Perinatal seja uma patologia relativamente comum em potros neonatos, o conhecimento relativo aos mecanismos patofisiológicos da doença em potros é extrapolado de estudos em humanos e animais de laboratório. Existem diversas divergências em relação a terapêutica que poderiam ser estudadas e assim melhorar a evolução clínica dos animais afetados, como o uso dos diferentes antioxidantes e a hipotermia. Além disso, métodos diagnósticos que poderiam estabelecer um prognóstico a longo prazo, como a ressonância magnética e biomarcadores de lesões neurológicas, também já podem e em breve devem ser mais estudados.

Ao mesmo tempo que existe muita discussão acerca da Síndrome da Asfixia Perinatal em outros países, no Brasil existem pouquíssimos relatos e um escasso debate sobre o tema. Pelo número de animais que o país possui e a semelhança com os sistemas de criação em países nos quais a síndrome é prevalente, muito provavelmente a SAP é uma importante causa de mortalidade neonatal em potros no Brasil, gerando problemas de bem-estar animal e perdas econômicas. É importante que o tema seja discutido dentro das universidades e nos eventos acadêmicos, para aumentar o conhecimento sobre o tema no país e, conseqüentemente, o diagnóstico da doença.

REFERÊNCIAS

- BERNARD, W. V.; BARR, B. **Equine Pediatric Medicine**. London: CRC Press, 2011. 352 p.
- BERNARD, W. V. et al. Historical Factors, Clinicopathologic Findings, Clinical Features and Outcome of Equine Neonates Presenting, with or Developing Signs of Central Nervous System Disease. ANNUAL CONVENTION OF THE AMERICAN ASSOCIATION OF EQUINE PRACTITIONERS, 41., 1995, Lexington, Kentucky. **Proceedings...** Lexington, Kentucky: AAEP, 1995. p. 222 - 223.
- BUECHNER-MAXWELL, V. A. Nutritional support for neonatal foals. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 21, 2, p. 487–510, ago. 2005.
- CORLEY, K. T. T. Inotropes and vasopressors in adults and foals. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 20, n. 1, p 77-106, abr. 2004.
- CORLEY, K. T. T.; HOLLIS, A. R. Antimicrobial therapy in neonatal foals. **Equine Veterinary Education**, v. 21, n.8, p. 436-448, 2009.
- DICKEY, E. J.; LONG, S. N.; HUNT, R. W. Hypoxic Ischemic Encephalopathy-What Can We Learn from Humans? **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 25, n. 6, p.1231-1240, out. 2011.
- DINIZ, E. M. A.; CECCON, M. E. J. R. Síndrome de Aspiração Meconial. **Pediatria Moderna**, v. 36, p. 42-44, 2000.
- GALVIN, N.; COLLINS, D. Perinatal asphyxia syndrome in the foal: review and a case report. **Irish Veterinary Journal**, v. 57, n. 12, p. 707-714, dez. 2004.
- GIGUÈRE, S.; SLADE, J. K.; SANCHEZ, L. C. Retrospective Comparison of Caffeine and Doxapram for the Treatment of Hypercapnia in Foals with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, n. 2, p.401-405, mar. 2008.
- HAGGETT, E. F.; WILSON, W. D. Overview of the use of antimicrobials for the treatment of bacterial infections in horses. **Equine Veterinary Education**, v. 20, n. 8, p. 433-447, 2008.
- HAHN, C. The Nervous System. In: MCAULIFFE, S. B.; SLOVIS, N. M. **Color Atlas of Diseases and Disorders of the Foal**. Philadelphia: Saunders, 2008. Cap. 15. p. 355-358.
- KOENIG, J.; COTE, N. Equine gastrointestinal motility--ileus and pharmacological modification. **Canadian Veterinary Journal**, v. 47, n. 6, p. 551-559, jun. 2006.
- LÖFF, Henrique. **A conformação vulvar e a espessura placentária são indicativos de placentite ascendente na égua?**2009. 36 f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-

graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2009.

MADIGAN, J. E. Neonatal Maladjustment Syndrome. In: MADIGAN, J. E. **The Manual of Equine Neonatal Medicine**. 4. ed. Palo Alto, California: Live Oak Publishing, 2013. Cap. 27.

MADIGAN, J.E. et al. Allopregnanolone infusion induced neurobehavioral alterations in a neonatal foal: is this a clue to the pathogenesis of neonatal maladjustment syndrome? **Equine Veterinary Journal**, v. 44, sup. 41, p. 109-112, 2012

MARTÍN-ANCEL, A. et al. Multiple organ involvement in perinatal asphyxia. **Journal of Pediatrics**, v. 127, n. 5, p. 786-793, nov. 1995.

MCAULIFFE, S. B.; SLOVIS, N. M. **Color Atlas of Diseases and Disorders of the Foal**. Philadelphia: Elsevier, 2008. 408 p.

PALMER, J. E. Fluid therapy in the neonate: not your mother's fluid space. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 20, n. 1, p. 63-75, abr. 2004.

PALMER, J. E. Ventilatory support of the critically ill foal. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 21, n. 2, p. 457-486, ago. 2005.

PALMER, J. E. The Maladjusted Foal. In: THE NORTH AMERICAN VETERINARY CONFERENCE, 2007, Orlando, Florida. **Proceedings...** Orlando, Florida: NAVC, 2007.

PALMER, J. E. Neonatal Encephalopathy. In: AMERICAN ASSOCIATION OF EQUINE PRACTITIONERS - FOCUS ON FIRST YEAR OF LIFE, 2008, Austin, Texas. **Proceedings...** Austin, Texas: AAEP, 2008.

PALMER, J. E. **Neonatal Syndrome**. Disponível em: <[http://nicuvet.com/nicuvet/Equine-Perinatology/NICU Lectures/Neonatal Syndrome.pdf](http://nicuvet.com/nicuvet/Equine-Perinatology/NICU%20Lectures/Neonatal%20Syndrome.pdf)>. Acesso em: 15 maio 2015.

RINGGER, N. C. et al. Biomarkers of Brain Injury in Foals with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 25, n. 1, p.132-137, dez. 2010.

REYNOLDS, E. B. Clinical notes on some conditions met with the mare following parturition and in the newly born foal. **Veterinary Record**, v. 10, p.277, 1930.

ROKEWOOD STUD. **Rokewood**. Disponível em: <http://www.rokewoodstud.com/09.10.10_018.jpg>. Acesso em: 15 maio 2015.

ROSSDALE, P.D et al. A retrospective study of increased plasma progestagen concentrations in compromised neonatal foals. **Reproduction, Fertility and Development**, v. 7, p. 567-575, 1995.

SLOVIS, N. M. Immediate Care of the Compromised Foal: Perinatal Asphyxia. In: INTERNATIONAL CONGRESS OF THE WORLD EQUINE VETERINARY ASSOCIATION, 12. 2011, Hyderabad, India. **Proceedings...** Hyderabad, India: WEVA, 2011.

UNIVERSITY OF FLORIDA CVM. **Critically Ill Foals Saved by UF Equine Neonatal ICU.** 2009. Disponível em: <<http://www.thehorse.com/articles/22829/critically-ill-foals-saved-by-uf-equine-neonatal-icu>>. Acesso em: 15 maio 2015.

VAALA, W. E. Peripartum Asphyxia Syndrome in Foals. In: ANNUAL CONVENTION OF THE AMERICAN ASSOCIATION OF EQUINE PRACTITIONERS, 45., 1999, Albuquerque, New Mexico. **Proceedings...** Albuquerque, New Mexico: AAEP, 1999. p. 247 - 253.

VAALA, W. E. Perinatal Asphyxia Syndrome in Foals. **Compendium Equine: Continuing Education for Veterinarians.** Los Angeles, p. 134-140. abr. 2009.

WONG, D. M. et al. Neonatal Encephalopathy in Foals. **Compendium: Continuing Education for Veterinarians.** Los Angeles, p. E1-E10. set. 2011.