

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Programa de Pós-Graduação em Veterinária



Dissertação

**Alterações placentárias associadas à hipertensão
arterial em éguas com laminite crônica no terço final
da gestação**

Carlos Anselmo dos Santos

Pelotas, 2013

CARLOS ANSELMO DOS SANTOS

**Alterações placentárias associadas à hipertensão arterial em éguas com
laminite crônica no terço final da gestação**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Veterinária da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências veterinárias.

Orientador: Dr. Carlos Eduardo Wayne Nogueira

Co-Orientadores: Dra. Bruna Curcio

Pelotas, 2013

Dados de catalogação na fonte:
Ubirajara Buddin Cruz – CRB 10/901
Biblioteca de Ciência & Tecnologia - UFPel

S237a Santos, Carlos Anselmo dos
Alterações placentárias associadas a hipertensão arterial em éguas com laminite crônica no terço final da gestação / Carlos Anselmo dos Santos. – 52f. ; il. – Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Veterinária. Área de concentração: Clínica Veterinária. Universidade Federal de Pelotas. Faculdade de Veterinária. Pelotas, 2014. – Orientador Carlos Eduardo Wayne Nogueira ; co-orientador Bruna da Rosa Curcio.

1.Placenta. 2.Gestação. 3.Equinos. 4. Laminite.
I.Nogueira, Carlos Eduardo WayneCurcio, II.Bruna da Rosa.
III.Título.

CDD: 636.10896573

Banca examinadora:

Prof. Dr. Carlos Eduardo Wayne Nogueira (Orientador)

Prof^a. Dr^a. Bruna Curcio

Prof^a. Dr^a. Cristina Gevehr Fernandes

Prof. Dr. Marcio Nunes

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus, por permitir-me que na palavra “família” encontremos tudo que precisamos nessa vida: amor, paz e alegria. Dessa forma agradeço aqui a minha família pelo apoio e compreensão em todos os momentos, agradeço também a família da Lorena que hoje posso chamar de minha família, pela amizade e apoio, MUITO OBRIGADO.

Sem encontrar palavras, agradeço a minha noiva que além de todo apoio na realização desse trabalho, permitiu-me encontrar o verdadeiro significado da vida. Lorena sei que palavras são muito pequenas para tentar falar algo, mas em ti encontrei a vida.

Agradeço as colegas Claudia, Lorena Feijó e Fernanda Pazinato pela ajuda e dedicação na coleta de dados para esse experimento. Assim como os demais colegas do Clineq que ajudaram na realização do mesmo.

Agradeço ao meu orientador Carlos Eduardo Wayne Nogueira e aos professores Bruna Curcio e Charles Martins pelo apoio durante a caminhada.

Agradeço de forma especial a todos os profissionais dos HARAS da região de Bagé, por disponibilizarem os animais e auxiliarem nas coletas. Meu MUITO OBRIGADO de coração: Haras Santa Maria de Araras, Haras Bagé do Sul, Haras Castelo, Haras Mondesir, Haras Agrovin, Haras TNT e Haras Fronteira.

Resumo

SANTOS, Carlos Anselmo dos. **Alterações placentárias associadas a hipertensão arterial em éguas com laminite crônica no terço final da gestação.** 2013. 52f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Veterinária. Universidade Federal de Pelotas, Pelotas.

As alterações cardiovasculares em cavalos com laminite são descritas desde a década de 70, porém poucos estudos foram realizados para demonstrar tais alterações em éguas gestantes com laminite crônica. O presente estudo tem como objetivo avaliar a pressão arterial, frequência cardíaca, níveis de cortisol séricos, tempo gestacional e alterações placentárias de éguas gestantes com laminite crônica e suas consequências sobre a morfometria fetal. Foi realizado um estudo prospectivo longitudinal de caso controle em 6 criatórios de equinos Puro Sangue Inglês na região sul do Rio Grande do Sul – Brasil. Foram utilizados um total de 20 éguas multíparas (10 animais do grupo controle e 10 animais com laminite crônica). Os animais selecionados foram submetidos ao exame clínico, coletas de sangue e mensurações da pressão arterial em dias alternados no último mês de gestação. Os níveis séricos de cortisol foram obtidos pelo método de quimiluminescência, e a aferição da pressão arterial através do método indireto e não invasivo por aparelho de esfigmomanômetro oscilométrico na base da cauda. A avaliação placentária foi efetuada por meio histológico utilizando o método de Schlafer (2004) e morfométrico utilizando o programa de domínio público *ImageJ*. Os valores médios do grupo controle referentes às aferições da pressão arterial sistólica foram de $98,3 \pm 1,41$ mmHg. O valor médio da pressão arterial diastólica foi de $62,2 \pm 1,14$ mmHg. A frequência cardíaca média foi de $44 \pm 0,53$ bpm e as médias dos níveis séricos de cortisol foram de $5,06 \pm 0,14$ µg/dL. O grupo de éguas gestantes com laminite crônica manteve as médias de pressão arterial sistólica e frequência cardíaca mais altas que ao grupo controle, sendo respectivamente, $116 \pm 6,73$ mmHg e 52 ± 4 bpm. Os valores médios obtidos da pressão arterial diastólica foi de $70 \pm 7,3$ mmHg e a média dos níveis séricos de cortisol foi de $5,07 \pm 0,19$ µg/dL não havendo diferença em relação ao grupo controle. As placentas do grupo de éguas gestantes com laminite crônica obtiveram maior número de alterações histológicas e maior relação de espessura parede/luz arterial que o grupo controle ($p < 0,05$). Os potros provenientes das gestações de éguas do grupo controle obtiveram peso ao nascimento superior aos potros nascidos do grupo de éguas com laminite crônica ($p < 0,05$).

Palavras-chave: Placenta. Equino. Laminite. Gestação.

Abstract

SANTOS, Carlos Anselmo dos. **Alterações placentárias associadas à hipertensão arterial em éguas com laminite crônica no terço final da gestação** 2013. 52f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Veterinária. Universidade Federal de Pelotas, Pelotas.

The cardiovascular changes in horses with laminitis are described since the 70's, however few studies have been conducted to demonstrate such changes in pregnant mares with chronic laminitis. The present study aims to evaluate blood pressure, heart rate, serum cortisol levels, gestational age and placental changes of pregnant mares with chronic laminitis and its consequences for fetal morphometry. A prospective longitudinal case-control was conducted in 6 Thoroughbred horse farms in southern Rio Grande do Sul - Brazil. Were used a total of 20 multiparous mares (10 control animals and 10 animals with chronic laminitis). The selected animals were subjected to clinical examination, blood sample collection and blood pressure measurement on alternate days in the last month of pregnancy. Serum levels of cortisol were obtained by chemiluminescence, and blood pressure measurement by indirect method and apparatus for noninvasive oscillometric sphygmomanometer at the base of the tail. Assessment of placental was effected by using the histological method of Schlafer (2004) and morphometric using ImageJ® software. Mean control group regarding measurements of systolic blood pressure were $98,3 \pm 1,41$ mmHg. The average diastolic blood pressure was $62,2 \pm 1,14$ mmHg. The mean heart rate was $44 \pm 0,53$ bpm and the mean serum cortisol levels were $5,06 \pm 0,14$ µg/dL. The group of pregnant mares with chronic laminitis kept the mean systolic blood pressure and heart rate higher than the control group, being respectively $116 \pm 6,73$ mmHg and 52 ± 4 bpm. The average values of diastolic blood pressure was $70 \pm 7,3$ mmHg and mean serum cortisol was $5,07 \pm 0,19$ µg/dL with no difference compared to the control group. The placentas of pregnant mares with laminitis had higher number of chronic histological changes and higher wall thickness / lumen than the control group ($p < 0,05$). The foals born from mares of the control group had higher birth weight than foals born from chronic laminitis's group mares ($p < 0,05$).

Keywords: Placental. Horse. Laminitis. Pregnancy.

Lista de Figuras

Figura 1	População de equinos, asininos e muares no Brasil, de 1975 a 2008 (cabeças). IBGE (2008) - Censo Agropecuário/Pesquisa Pecuária Municipal.....	12
Figura 2	Égua Puro Sangue Inglês com laminite crônica.....	21
Figura 3	Pontos de coleta da placenta para avaliação histopatológica.....	28

Lista de Tabelas

Tabela 1	Resumo das contribuições dos diversos segmentos do Complexo do Agronegócio Cavalo.....	13
Tabela 2	Publicação de artigos em periódicos especializados em eqüinos..	14
Tabela 3	Valores médios (\pm erro padrão da média) de tempo de gestação, peso placentário, peso do potro, altura do potro e cortisol sérico dos grupos de éguas com laminite crônica e controle.....	40

Lista de Abreviaturas

µg/dL- microgramas por decilitros

AC- antes de cristo

ACTH- hormônio adrenocorticotrófico

bpm – batimentos por minuto

cm- centímetros

CNPq- Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

Cox-2 – Cicloxigenase 2

CRH – hormônio liberador de corticotropina

CUCV – valores coccígeos não corrigidos

eCG- Gonadotrofina Coriônica Equina

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

HSD – hidroxisteroide desidrogenase

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IL-6 – interleucina 6

IL-8 – interleucina 8

IR- resistência a insulina

Kg- quilogramas

m – metros

mg/kg – miligramas por quilo

mmHg – milímetros de mercúrio

NO- Óxido nítrico

PA- Pressão arterial

PE- Pré-eclâmpsia

Sumário

Introdução.....	10
Revisão Bibliográfica.....	12
1. Equinocultura.....	12
1.1 Puro Sangue Inglês.....	14
2. Laminite.....	15
2.1 Fisiopatologia.....	16
2.2 Laminite Crônica.....	20
3. Cortisol.....	22
4. Gestação.....	24
4.1 Placenta.....	25
4.2 Hipertensão Gestacional.....	29
4.2.1 Métodos de aferição.....	33
Artigo 1	35
Conclusão.....	44
Referências Bibliográficas.....	45

INTRODUÇÃO

Há mais de 2000 anos Xenophon (380 AC) descreve o que seria, provavelmente, o primeiro relato escrito de laminite equina. Passaram-se séculos, seguindo Aristóteles, Império Romano, Idade da pedra (onde surgiu as primeiras ferraduras com cravos), Idade média, Idade das descobertas onde Fitzherbert (1548) recomenda o primeiro tratamento baseado em ferraduras e Malbie (1576) escreve o primeiro livro sobre laminite até chegar a Idade moderna onde surgem as Faculdades de Veterinária na França e a partir daí inicia-se realmente um estudo mais aprofundado sobre Laminite.

As alterações circulatórias em cavalos com laminite começaram a ser descritas desde a década de 70. No entanto, nos últimos 40 anos poucos foram os avanços relacionados à enfermidade em éguas gestantes. Dessa forma, observa-se que apesar de séculos de pesquisa e história, ainda há muito para se entender sobre os efeitos desta doença em diferentes categorias animais.

A gestação é um processo dinâmico que compreende desde a concepção até o parto. Este período de vida intrauterino é necessário para garantir o desenvolvimento do feto para que o mesmo seja capaz de sobreviver no meio externo. Para que a gestação ocorra normalmente é necessário que haja um ambiente uterino adequado que possibilite as trocas gasosas e metabólicas que ocorrem entre mãe e feto, mediadas pela placenta.

Doenças severas, como a laminite crônica, que acometem éguas gestantes, podem estar acompanhadas de alterações no sistema cardiovascular que alterem o fluxo sanguíneo uteroplacentário restringindo assim o crescimento fetal. Condições que afetam o contato entre útero e placenta podem influenciar o bem-estar, desenvolvimento e sobrevivência do feto. Na espécie equina existem poucos estudos buscando o entendimento de alterações no sistema cardiovascular que possam causar danos no sistema circulatório uteroplacentário. Portanto, a identificação de grupos de risco para disfunções placentárias torna-se essencial para o bom desenvolvimento de gestações (LINS, 2010).

Durante a gestação em humanos, a hipertensão arterial pode induzir a insuficiência placentária e a restrição do crescimento fetal, esse evento é

caracterizado pela diminuição do fluxo sanguíneo da placenta e ainda uma diminuição do aporte de oxigênio para a circulação fetal (MARI et al. 2007).

Em humanos é descrito uma série de complicações gestacionais associadas à alterações cardiovasculares, classificando essas alterações como um fator de risco para a gravidez. Tais alterações podem gerar consequências na mãe, como encefalopatia hipertensiva, falência cardíaca, comprometimento da função renal e principalmente alterações no desenvolvimento fetal devido ao maior risco de restrição de crescimento intrauterino, podendo gerar descolamento prematuro de placenta, sofrimento, morte intrauterina, baixo peso e prematuridade ao nascimento (TEDESCO et al. 2004). Sobretudo, Bain (2004) descreve que potros nascidos de éguas com comprometimento placentário podem ser prematuros com alterações clínicas incompatíveis com a vida.

O presente estudo tem como objetivo avaliar a pressão arterial, frequência cardíaca, cortisol sérico e alterações placentárias da égua com laminite crônica no último mês de gestação, assim como a morfometria neonatal.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1 Equinocultura

A população mundial equídea encontra-se estável nas últimas décadas, e atualmente é estimada em 113.473.522 cabeças, sendo 58.770.171 equinos, 43.496.677 asininos e 11.206.674 muares (FAO, 2008). A população mundial de equinos esta distribuída nos continentes da seguinte forma: África, com 4.519.216 cabeças (7,7%); América, com 33.594.119 cabeças. (57,2%); Ásia, com 13.870.140 cabeças. (23,6%); Europa, com 6.374.740 cabeças. (10,8%); e Oceania, com 411.956 cabeças. (0,7%), sendo evidente a concentração da produção e utilização dos equinos nas Américas.

No Brasil, a população de equídeos é estimada atualmente em 7.986.023 cabeças, sendo 5.541.702 equinos, 1.130.795 asininos e 1.313.526 muares. No que diz respeito somente aos equinos, a população nacional a quarta maior do mundo e tem se mantido estável na última década (IBGE, 2008). Na América do Sul, além do Brasil, a produção de equinos é destaque na Argentina, com rebanho estimado em 3.680.000 animais e na Colômbia, com 2.520.000 animais.

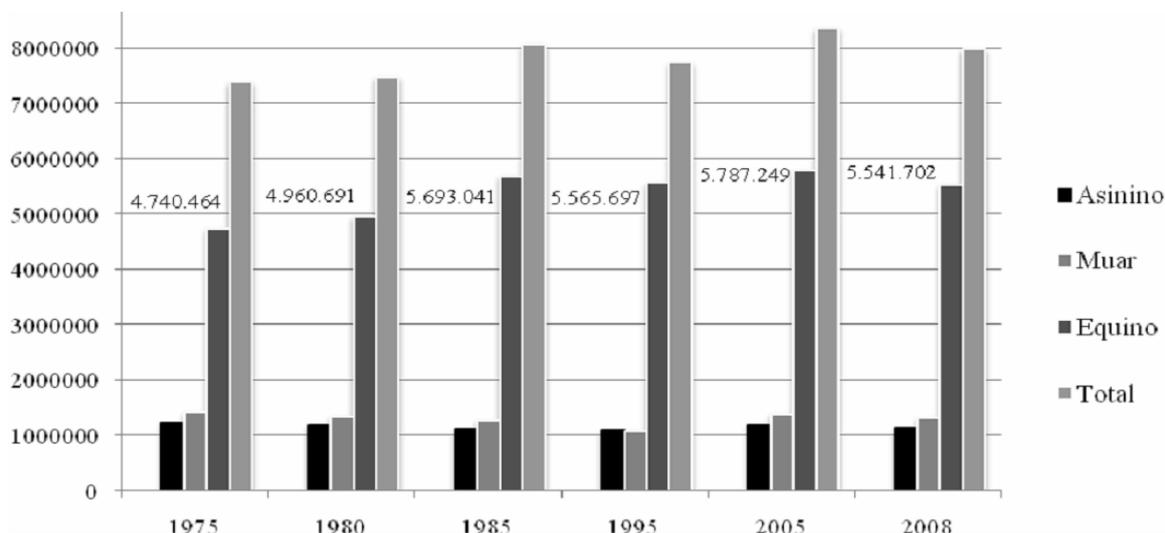


Figura 1 - População de equinos, asininos e muares no Brasil, de 1975 a 2008 (cabeças). IBGE (2008) - Censo Agropecuário/Pesquisa Pecuária Municipal.

O Estudo do Complexo do Agronegócio Cavalos, realizado pela Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz (Esalq), a pedido da Confederação da Agricultura e Pecuária do Brasil, em 2006, mostrou que o agronegócio Cavalos propicia uma

movimentação de R\$ 7,3 bilhões por ano, gerando 640 mil empregos diretos e 3,2 milhões incluindo os empregos indiretos. No complexo agropecuário, o segmento de equinos utilizados em diversas atividades esportivas movimentam valores da ordem de R\$ 705 milhões e emprega cerca de 20.500 pessoas, com a participação estimada de 50 mil atletas (LIMA et al., 2006).

Tabela 1. Resumo das contribuições dos diversos segmentos do Complexo do Agronegócio Cavalos

Segmento	Movimentação econômica
Medicamentos Veterinários	R\$ 54.142.630,20
Rações	R\$ 53.440.000,00
Feno	R\$ 176.400.000,00
Selaria	R\$ 174.600.000,00
Casqueamento e Ferrageamento	R\$ 143.640.000,00
Transporte de Equinos	R\$ 86.400.000,00
SENAR	R\$ 976.000,00
Mídia	R\$ 10.000.000,00
Militar	R\$ 176.000.000,00
Lida	R\$ 3.954.275.000
Equoterapia	R\$ 43.200.000,00
Esportes (hipismo)	R\$ 57.600.000,00
Pólo	R\$ 1.684.400,00
Vaquejada	R\$ 164.000.000,00
Turismo Eqüestre	R\$ 21.000.000,00
Escolas de Equitação	R\$ 78.000.000,00
Jockey	R\$ 359.500.000,00
Trote	R\$ 1.000.000,00
Exposições e Eventos	R\$ 146.100.000,00
Segmento "Consumidor"	R\$ 1.654.400.000,00
Leilões	R\$ 19.100.000,00
Exp. e imp. de cavalos vivos	R\$ 8.833.623,68
Carne	R\$ 80.000.000,00
Curtume	R\$ 15.000.000,00
Seguro	R\$ 2.500.000,00
Veterinários	R\$ 20.000.000,00
Total	R\$ 7.501.791.653,88

Fonte: CEPEA (2006)

Na área da pesquisa, ciência e tecnologia, segundo Lima et al. (2006), havia no ano de 2004, cerca de 34 grupos de pesquisa cadastrados no CNPq, com a participação de 666 pesquisadores. Atualmente, cerca de 60 grupos de pesquisa estão registrados no CNPq. Destes grupos, 48 estão relacionados à pesquisa em Medicina Veterinária, incluindo os equinos, 10 grupos estão relacionados na área de Zootecnia, incluindo os equinos, 1 grupo em Bioquímica e 1 em Microbiologia, com estudos em equinos (ALMEIDA & SILVA, 2010).

Para Almeida & Silva (2010) quando se abrange a avaliação das publicações nas diversas áreas da ciência dos equinos, percebe-se um aumento significativo das

publicações em medicina, reprodução e sanidade equina. As publicações nestas áreas refletem as tendências atuais da indústria equina, com enfoque na medicina esportiva, neonatologia e técnicas de diagnóstico clínico, novas tecnologias da reprodução de garanhões e éguas, estudos avançados sobre sanidade e doenças dos equinos, assim como estudos sobre comportamento e bem estar nos sistemas de produção de equinos.

Portanto, como observado na tabela 2 o ramo de pesquisa em sanidade/doença encontra-se nas principais revistas de periódicos do mundo inteiro, sendo um dos mais pesquisados e estudados no ramo da equinocultura.

Tabela 2. Publicação de artigos em periódicos especializados em equinos

Área da publicação	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010*	Total
<i>Equine Veterinary Journal</i>												
Medicina/Cirurgia	62	79	72	78	83	71	77	65	73	83	39	782
Reprodução	7	1	10	4	4	3	2	5	3	6	-	45
Sanidade/Doença	10	44	33	45	34	22	21	21	30	34	13	307
Alimentação	2	3	7	-	4	1	1	2	1	3	2	26
Melhoramento	3	1	3	2	1	2	2	1	-	4	1	20
Manejo	6	4	6	4	9	2	13	5	4	13	5	71
Total	90	132	131	133	135	101	116	99	111	143	60	1251
<i>Journal of Equine Veterinary Science</i>												
Medicina/Cirurgia	11	27	29	29	30	22	12	15	31	35	11	252
Reprodução	12	5	10	8	7	7	14	10	16	15	4	108
Sanidade/Doença	6	16	13	18	24	17	18	13	17	13	8	163
Alimentação	9	15	14	11	9	6	2	4	8	5	3	86
Melhoramento	2	3	2	3	2	2	3	2	6	4	1	30
Manejo	7	6	5	7	5	7	5	6	9	8	2	67
Total	47	72	73	76	77	61	54	50	87	80	29	706
<i>Journal of Equine Science</i>												
Medicina/Cirurgia	4	7	6	7	7	2	4	10	3	5	1	56
Reprodução	1	3	2	-	1	1	1	4	3	1	-	17
Sanidade/Doença	5	2	4	3	1	6	5	4	3	2	-	35
Alimentação	1	1	1	3	1	3	1	-	-	-	1	12
Melhoramento	1	1	1	-	-	1	1	-	2	1	-	8
Manejo	-	-	3	1	2	1	-	-	2	1	-	10
Total	12	14	17	14	12	14	12	18	13	10	2	138

*Número parcial de publicações em 2010.

Fonte: Progresso científico em equideocultura na 1^o década do século XXI, 2010.

1.1 Puro Sangue Inglês

Historicamente, o Puro-sangue inglês surgiu no século XVII, na Inglaterra, proveniente da cruz de cavalos nativos com éguas da Espanha, Turquia e Itália. Mais tarde, foram importados reprodutores árabes, bérberes e turcos. Assim, os ingleses desenvolveram uma raça de cavalo capaz correr de 3 a 4 mil metros de distância com uma velocidade média de 60 km por hora. O *Stud Book* da raça, criado em 1791, é considerado o mais completo do mundo. Sendo assim, A partir da árvore genealógica é possível chegar a três famosos garanhões: Byerley Turk,

Godolphin Barb e Darley Arabian, que formaram a base do plantel (MACEK, 2012)

No Brasil, as primeiras corridas aconteceram em 1810 e rapidamente o esporte se tornou o principal do país, atraindo multidões. A popular corrida de cavalos, que teve sua época de ouro entre as décadas de 50 e 70 no país, atualmente enfrenta alguns problemas, como: incapacidade de adaptação aos novos tempos, más administrações, perda de público, falta de credibilidade e pouco espaço na mídia (CHERMONT, 2011).

A cidade de Bagé, no interior do Rio Grande do Sul, destaca-se na criação do cavalo Puro Sangue Inglês. Com mais de 15 haras (entre Bagé e Aceguá) dedicando-se à raça especial para turfe, a região se especializa e se diferencia na criação, abrigando em suas terras cerca de 1,6 mil animais, representando quase metade do plantel brasileiro, que é de 3,7 mil cavalos.

Sabe-se que nem sempre a região teve apoio de fora neste ramo, foi no final da década de 1980 que a cidade começou a receber investimento de empresários cariocas do turfe. Sendo o principal atrativo das terras bajeenses a combinação de clima, relevo e solo (ZERO HORA, 2012).

Atualmente a prova mais eloquente do desenvolvimento zootécnico do setor são as conquistas dos cavalos brasileiros nas principais competições internacionais, pois tais conquistas estimulam e alavancam a criação nacional. E assim, o Rio Grande do Sul, por abrigar grande parte do criatório brasileiro de cavalos de corrida, representa um dos maiores e mais importantes criatórios da raça no país.

2 Laminite

O cavalo desenvolve laminite quando há falha na união entre as lâminas internas do casco e as lâminas do córium ou derme (POLLIT, 1999), ou como processo inflamatório que acomete as lâminas do casco (STASHAK, 2006). A consequência desta falha é a rotação da terceira falange com o desprendimento desta com a cápsula do casco, levando a um dano de artérias e veias, com um abaulamento do córium da sola e da coroa causando grande dor ao animal (POLLIT, 1999). Outros autores consideram uma enfermidade sistêmica com suas manifestações mais severas exercidas sobre o casco (KRONFELD et al. 2006).

Teoricamente a fase aguda inicial da laminite caracteriza-se por dor no casco e claudicação ao trote (POLLITT, 2007), durante essa fase a principal característica

é pulso digital acompanhado por aumento de calor nos cascos (O'GRADY, 2002). Porém estudos mais recentes demonstram que antes mesmo da manifestação clínica da laminite, o casco já se encontra com algum grau de destruição lamelar (MOYER, 2008), isso muda o foco de tratamento na fase aguda, ou seja, a intervenção deve ser realizada antes mesmo dos primeiros sinais clínicos, ou a enfermidade pode prosseguir para um estágio mais avançado, com rotação da terceira falange, caracterizando a fase crônica da doença.

O prognóstico desta enfermidade varia de favorável à desfavorável e depende do grau de suporte vital das estruturas e da estabilidade mecânica das forças que atuam no processo de rotação da terceira falange (MOYER, 2008). Uma vez crônica, a laminite não somente causa dor para o animal como também pode levá-lo a morte (WAGNER, 1997).

2.1 Fisiopatologia

A fisiopatologia da forma clássica da laminite segue duas grandes linhas de pensamento (O'GRADY, 2002). A primeira é que a hiperperfusão no dígito incentiva que enzimas destrutivas acessem as lâminas, com secundário dano a essas células. A segunda é que a hipoperfusão é seguida por reperfusão por mediadores químicos ou subseqüentes redes arteriovenosas, que acarretam em isquemia nas lâminas e danos celulares (BAXTER, 2008).

Para O'Grady, (2002) dois fatores anatômicos do pé equino parecem contribuir para a patogênese da laminite: o fluxo sanguíneo primário das lâminas dorsais move-se na direção palmar para dorsal e distal para proximal. Esse fluxo ainda que seja pela gravidade, anastomoses arteriovenosas na vascularização digital sob o controle adrenérgico, abrir-se-iam durante o desenvolvimento da laminite, assim teríamos redes sanguíneas fora dos capilares para com as lâminas, acarretando em aumento do fluxo sanguíneo para o casco, acompanhado de inflamação durante este estágio da doença. As laminas que geralmente são as mais afetadas são as da face dorsal como consequência da alteração da microcirculação e por estas se oporem a ação do tendão flexor digital profundo (CASTELIJNS, 2003).

A inflamação tem um importante papel nas primeiras etapas da laminite e os mecanismos inflamatórios iniciais podem levar a uma cascata de eventos que resultarão em falha lamelar. A inflamação lamelar se caracteriza por uma forte

resposta imune passiva na etapa de desenvolvimento e uma combinação da resposta passiva e ativa quando começa a claudicação (BELKNAP et al. 2007).

Diferentes causas podem estar envolvidas na fisiopatogênia de cada caso, assim devemos entender cada situação independente de sua causa primária, visto que muitas vezes temos uma retroalimentação do processo de laminite, sem mais envolvimento do fator primário. Esse entendimento deve ser claro para o técnico para que possa fazer a interrupção da cascata de inflamação no casco e conseguir uma sobrevivida para essas células, evitando assim que a rotação da terceira falange ocorra.

A antiga causa de laminite associada a bactérias gram-negativas ainda parece ser a causa mais comum de endotoxemia seguida de laminite. Porém, o papel que as toxinas referentes às bactérias Gram-negativas desenvolvem, tem recebido atenção especial nos últimos anos, seja em estudos *in vitro* como *in vivo*. Atualmente estudos mostram que também há o envolvimento de bactérias gram-positivas no processo patológico desencadeante da doença, e a relação entre toxinas bacterianas Gram-negativas e Gram-positivas está diretamente relacionada ao dano laminar. No entanto para Belknap (2005) os resultados desses estudos mostraram uma evidência de que as endotoxinas não estariam envolvidas no processo de laminite, já para Stashak (2006) fica evidente que existe uma relação direta entre endotoxemia e laminite, visto que equinos com sinais clínicos de endotoxemia tem maior chance de desenvolver a doença. Sendo assim, o que causaria o dano seria uma mistura de bactérias gram-negativas e positivas que estariam presentes no desencadear do contexto, causando uma série de mudanças locais e sistêmicas nas lâminas deixando esses animais propensos a desenvolver a laminite (BELKNAP, 2005)

Outro foco de atenção nos estudos referentes à fisiopatogenia da laminite é sobre o diferente processo inflamatório que ocorre nas lâminas do casco, visto que novas descobertas sobre a COX-2 e outros mediadores químicos tem colocado em dúvida a eficácia de certos tratamentos.

A concentração de COX-2 tem seu pico durante a fase de desenvolvimento da laminite, mas declina no momento do aparecimento dos sinais clínicos da fase aguda, porém nas laminas do casco, em contradição com outros tecidos equinos como pele e rins, tem mínima atividade de dismutase superoxidada. A ação desse radical de oxigênio endógeno, nas laminas no casco, se dá pela ativação da

migração de leucócitos, podendo estar diretamente relacionada com as consequências da laminite (BELKNAP, 2005).

Associadas ao processo inflamatório existem várias citocinas pró-inflamatórias que estão envolvidas no metabolismo laminar, como por exemplo, interleucina-6 e interleucina 8 (IL-6 e IL-8) (BELKNAP et al. 2006). E já está descrito em outras espécies que o aumento da atividade das metaloproteinases está associado ao aparecimento de citocinas pró-inflamatórias (POLLITT, 2007), essas enzimas ativadas causam a lise da junção da membrana basal entre a parede do casco e a falange distal (STASHAK, 2006).

Assim sendo, essa teoria é a que ganha cada vez mais força em relação a fisiopatogenia da laminite, pois seria causada por uma diminuição da concentração de glicose nos tecidos do casco, acarretando em uma falência das células por falta de energia, causando separação lamelar por ativação da produção das metaloproteinases (POLLITT, 2007).

Outros eventos, já há mais tempo desvendados, também estão envolvidos e potencializam as ações dos demais, como no caso das alterações circulatórias ocorridas no casco durante o processo agudo da laminite. No início há uma resposta hemodinâmica inicial, ocorrendo a vasoconstrição, fazendo com que o aumento da pressão interna no casco, force os fluidos a saírem das redes vasculares originais. À medida que a pressão aumenta há um decréscimo no fluxo sanguíneo, resultando em necrose por isquemia ou por pressão nos tecidos do casco (STASHAK, 2006). Algumas pesquisas indicam que a vasoconstrição pode ser atenuada pela inibição dos mediadores de endotelina (BELKNAP, 2005). Entretanto há linhas de pensamento que não aceitam essa teoria, pois relacionam o aumento da pressão com o aumento do fluxo sanguíneo pela neoformação arteriovenosa no casco (STASHAK, 2006). Nos experimentos realizados por Pollit (1999), não se observou mudanças necróticas induzidas por vasoconstrição. Observou que sobrenadantes de cultivos de *Streptococcus Bovis*, isolados a partir de cecos equinos, ativam a produção de metaloproteinases 2 produzindo separação lamelar.

A síndrome de cushing é um termo que recentemente foi introduzido para descrever uma endocrinopatia, que parece estar envolvida nos casos de laminite associadas à obesidade. Ao aparecimento de uma desordem secundária, a glândula pituitária funciona de forma anormal, porém a produção de cortisol nas células adiposas do omento e outros tecidos está potencializado pelo aumento da atividade

da oxiredutase pelas enzimas hidroxisteróide desidrogenase (HSD). A HSD converte cortisol inativo em ativo cortisol, em um mecanismo parecido com uma síndrome de excesso de cortisol a nível tecidual. Por outro lado ainda é obscuro o entendimento de como cavalos com obesidade associada à laminite, tornam-se um fator de risco para o desenvolvimento da síndrome de cushing ou onde a atividade da oxiredutase no tecido lamelar, passa a ser elevada nesses cavalos com síndrome de cushing (GRAVES, 2002).

Um entendimento mais profundo do desenvolvimento da laminite por excesso de peso unilateral em cavalos adultos está exposto como uma condição que pode ocorrer no membro contralateral de qualquer cavalo com significativa claudicação ou deficiência neurológica no membro oposto. Alternativamente a dor e o estresse, associados com a claudicação unilateral pode aumentar a relação do hormônio adrenocorticotrópico (e-ACTH) e cortisol, tendo assim um efeito antagonista à ação da insulina e podendo manifestar-se insulinoresistente (IR), hiperglicêmico, hiperinsulinêmico, e possivelmente desencadear a laminite. As células lamelares são muito dependentes de glicose, e cavalos IR podem diminuir o aporte de glicose para essas células, reduzindo o número de desmossomos e causando colapso dessas estruturas (BAXTER, 2008).

Outro fator alimentar associado à laminite, porem descrita somente nos últimos anos é a laminite em cavalos soltos em pastagens. Em uma pesquisa realizada pelo departamento de agricultura dos EUA, determinou que 45.6% dos casos de laminite ocorrem no pasto, em pastagens que se encontram em crescimento, 7.4% por sobrecarga de grão, 2.7% por cólicas e diarreias, 2% por retenção de placenta, 26.9% por outras causas conhecidas e 15% por causas desconhecidas. Com isso demonstra uma forte causa de desenvolvimento de laminite (KANE, 2005).

Atualmente temos uma forte evidencia circunstancial que a frutose, encontrado em certas pastagens, em altas doses poderia desencadear a enfermidade. Seus picos de concentração no pasto se dão pelo inicio da noite e manhã, e os cavalos por expressarem hábitos de seletividade alimentar podem consumi-lo em excesso na pastagem, com secundário aumento da fermentação do mesmo, e vir a expressar laminite por excesso de carboidrato (POLLITT, 2007).

A frutose assegura um armazenamento temporal de energia nas plantas, as mesmas concentram a frutose quando recebem luz suficiente para realizar

fotossíntese. Uma alimentação inadequada conduz ao sobrepeso e desenvolvimento da síndrome metabólica equina. Nesta enfermidade o tecido adiposo se torna ativo hormonalmente e secreta hormônios que influem negativamente na concentração de açúcar no sangue que acaba induzindo a uma resistência a insulina levando ao desenvolvimento da laminite (MAROSKE, 2008). Cavalos obesos podem estar mais propensos a desenvolver laminite pelo fato de se encontrarem em um estado pró-inflamatória. Visto que o tecido adiposo libera mediadores pró-inflamatórios que o podem causar resistência a insulina como nos humanos (FRANK, 2008).

O uso de corticóides como indutor de laminite, é discutível ainda atualmente, visto que se sabe que seu uso contínuo causa resistência a insulina, porém não há muitas certezas científicas para comprovação de tal afirmação. Ainda mais quando há linhas atuais de estudo de laminite onde propõem seu uso como tratamento dependendo do estágio de evolução da enfermidade. Tiley et al. (2007) informam sobre o aumento da resistência a insulina em cavalos tratados com dexametasona (0,08mg/kg) por via intravenosa durante 21 dias. Mesmo assim estima-se pouco claramente a relação causa-efeito entre o uso de corticoide e o desenvolvimento de laminite (BATHE, 2007).

2.2 Laminite Crônica

Laminite crônica é definida pela rotação da terceira falange com a cápsula do casco. A falange distal pode rotar na pinça, para qualquer um dos lados ou ainda rotar totalmente com a cápsula do casco até a saída na sola (O'GRADY, 2007). O estágio precocemente crônico começa no primeiro sinal de movimento do osso do casco, pode levar dias a meses para acontecer (STASHAK, 2006). Dependendo da cronicidade da doença estes cavalos podem apresentar aparência normal da parede, ou, comumente cavalos com rotação de terceira falange apresentam linhas de crescimento na frente do casco (BELKNAP, 2006).

Equinos com laminite crônica adotam uma posição de cavalete, preferindo colocar o peso sobre os membros posteriores e tirá-lo dos anteriores e ao andar podem apoiar sobre os talões, conforme a figura 2 (STASHAK, 2006). Infecções subsolares devem ser consideradas nos casos de laminite crônica, pois ao exame da sola na frente da ranilha, podemos achar o prolapso do corium solear, separação da linha branca, drenagem de regiões e comumente secundário ao prolapso solear, abscessos podem aparecer no interior da sola (BELKNAP, 2006).



Figura 2 – Égua Puro Sangue Inglês com laminite crônica

Fonte: Arquivo pessoal

A reabilitação do cavalo com laminite crônica vai depender do número de laminas viáveis, da conformação do casco e da habilidade em realinhar a terceira falange com a cápsula do casco (O`GRADY, 2007). Os cavalos neste período devem ficar confinados em uma cocheira por três semanas, após esse período pequenas caminhadas podem começar a ser feitas com o paciente (O`GRADY, 2006).

O acompanhamento radiográfico do animal é quem irá ditar as mudanças no tratamento biomecânico de cada caso, para Stashak (2006) as radiografias devem ser tiradas ao primeiro sinal de laminite aguda tais radiografias servem para comparações radiológicas subsequentes. Um objeto metálico pode ser fixado com fita na parede dorsal do casco e uma tachinha deve ser colocada no ápice da ranilha. Deve-se fazer no mínimo uma posição látero-medial e outra palmaro-anterior de cada casco, para verificar tanto a rotação ventral da falange como a látero/medial.

Para interpretação radiográfica do casco com laminite crônica é necessário a diferenciação dos tipos de rotação falangeanas que podemos encontrar, diferenciando-as em capsular ou falangeana. Em cavalos com rotação capsular, a

cápsula do casco diverge da superfície dorsal da terceira falange. O alinhamento em relação as outras falanges é relativamente normal nesses casos. Em cavalos com rotação falangeana, a falange distal rota em relação ao eixo com a primeira e segunda, assim temos um grau anormal de flexão da interfalângica distal comparada com as outras (O`GRADY, 2002). Rotação falangeana indica funcionalidade diminuída da unidade músculo-tendínea do flexor digital profundo (O`GRADY, 2006). Uma vez crônica o tratamento biomecânico se torna essencial para a sobrevivência do equino e em muitos casos como meta para regressar na vida atlética.

Múltiplas técnicas são usadas para tratar cavalos com laminite crônica, desde as mais básicas (controlar a dor e mínimo de casqueamento e ferrageamento) até as mais complexas (incluindo a aplicação de ferraduras corretivas, sistemas de suporte de ranilha, intervenções cirúrgicas, incluindo ressecções de muralha, tenotomia do tendão flexor digital profundo etc.). É difícil de identificar a lista de vários medicamentos , tipos de ferraduras, materiais para reparação do casco e procedimentos cirúrgicos que tem sido usados para tratar cavalos com laminite crônica (MOYER, 2000).

O casqueamento e o ferrageamento tornam-se pontos críticos no tratamento da laminite crônica e estão direcionados a redução da dor e remoção das forças adversas nas lâminas comprometidas. Para isso os objetivos procurados na terapia buscam: estabilização da terceira falange com a cápsula do casco, controle da dor e estímulo de crescimento uniforme e estável entre casco e terceira falange. Os métodos usados para alcançar esses objetivos com o ferrageamento buscam recrutar área de apoio, reposicionar o ponto de decolagem (*breakover*) palmar e promover elevação dos talões. O tipo de ferradura escolhida para esse tipo de tratamento geralmente é de alumínio (O`GRADY, 2007). O principal objetivo é restaurar a orientação da falange distal com o solo e com a parede dorsal do casco.

3 Cortisol

O cortisol é um hormônio esteróide dominante no plasma de equinos e sua concentração está aumentada em processos dolorosos, estresse, na gestação e pouco antes do parto (MERL, 2002). O principal estímulo para a sua secreção é feito pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), ou corticotropina, produzido por células

basófilas da adeno-hipófise. A secreção de ACTH é regulada parcialmente pelo hormônio liberador de corticotropina (CRH), de origem hipotalâmica. A secreção de CRH, por sua vez, é controlada pelos níveis de glicocorticoides, por estímulos do sistema nervoso central e, em menor extensão, pelos níveis de ACTH. Fatores psicológicos, assim como alterações ambientais, podem estimular a secreção de CRH (RUSHEN et al. 1999).

Os hormônios glicocorticoides são agentes hiperglicemiantes, obtendo efeito através de: inibição da captação e da utilização periférica da glicose (antagonizando a ação da insulina); e promoção de gliconeogênese, a partir de aminoácidos e ácidos graxos livres. Além disso, interferem no metabolismo proteico, aumentando o catabolismo e diminuindo a síntese de proteínas. No tecido adiposo potencializam o efeito lipolítico de determinados hormônios como catecolaminas, hormônio do crescimento e outros (SPINOSA et al., 1999). Para Johnson (2004), os glicocorticoides causam quadros de insulino-resistência em cavalos por inibirem a ação da insulina. Outros mecanismos propostos da indução dos glicocorticoides na insulino-resistência em equinos incluem: a redução do número de receptores de insulina, a mudança na afinidade desses receptores e um defeito na sinalização intracelular. Em humanos a insulino-resistência é classificada no grupo: síndrome metabólica, que representa um importante fator de risco para infertilidade em mulheres (SOLOMON, 1999).

Durante a gestação o cortisol desempenha um importante papel, a maior via de estimulação ao parto em grande parte das espécies, incluindo a égua, é a atividade do eixo hipotálamo-hipofise-adrenal fetal e aumento nas concentrações de cortisol do feto (JENKIN & YOUNG, 2004).

Os glicocorticoides não só estimulam a diferenciação e maturação de tecido fetal, mas em muitas espécies, eles também são o gatilho para o início do parto feto (JENKIN & YOUNG, 2004), sendo que no feto equino, o cortisol e o ACTH aumentam durante as últimas 48 horas que antecedem o parto (CUDD et al. 1995).

HOFFSIS e MURDICK (1970) determinaram concentração média do cortisol no plasma de cavalos adultos sadios de 5,12 µg/dL, nas fêmeas adultas não-gestantes de 6,43 µg /dL e nas fêmeas gestantes de 5,51 µg/dL. Bottons et al. (1972), avaliando a variação do cortisol em éguas, observaram que a concentração média no plasma foi de $1,37 \pm 0,40$ µg/dL. Em estudo conduzido com éguas Puro Sangue Espanhol, Ortiz & Satué (2008) determinaram níveis médios de cortisol a

cada mês de gestação e observaram que os valores médios de cortisol elevam-se progressivamente até o 4º mês de gestação. No 4º e 5º mês mantiveram-se as maiores concentrações e a partir do sétimo mês os valores caem significativamente até o 11º mês de gestação. Teixeira et al. (2008) constatou que fêmeas gestantes apresentam valores elevados de cortisol e variação acentuada no ritmo circadiano, enquanto que fêmeas vazias e paridas mostraram pequenas oscilações.

No entanto, recentemente, Nagel (2012) constatou a elevação nos níveis de cortisol plasmático e salivar em éguas 15 dias antes do parto, sendo que estes valores mantiveram-se elevados até 24h pós parto, caracterizando que éguas gestantes no período final de gestação apresentam cortisol plasmático acima dos níveis fisiológicos.

Semelhante ao que ocorre no final da gestação, em quadros dolorosos como laminite aguda, é observada a elevação nos níveis de cortisol plasmáticos associado ao aumento de catecolaminas, testosterona (resposta adrenal), aumento da renina plasmática e redução de hormônios da tireoide (HOOD, 1980). No entanto, a laminite crônica em equinos gera um estresse doloroso permanente e prolongado e nesse caso os níveis de cortisol podem se apresentar variados (ALEXANDER & IRVINE, 1996). Experimentos que induziram resposta inflamatória crônica através da aplicação de adjuvante de Freund, demonstraram que essa diminui as concentrações de cortisol plasmático. Cavalos submetidos à resposta de estresse doloroso crônico não respondem ao hormônio liberador de corticotrofina (CRH) iniciando uma redução na secreção do ACTH e subsequente diminuição nos níveis de cortisol (MILLS et al. 1997).

4 Gestação

A gestação é um processo dinâmico que compreende desde a concepção até o parto e este período de vida intrauterino é necessário para garantir o desenvolvimento do feto para que ele seja capaz de sobreviver no meio externo. Para que a gestação ocorra normalmente, é necessário que haja um ambiente uterino adequado para que ocorram as trocas gasosas e metabólicas entre a mãe e o feto, mediadas pela placenta.

4.1 Placenta

A placenta é um órgão fundamental na relação materno-fetal, e deve ser considerada como um reflexo das condições nutricionais, metabólica, endócrina e vascular materna, além de ser indicativa da condição clínica e metabólica do neonato (JANSSON & POWELL, 2006). Ela é composta de uma porção fetal, derivada do córion e outra materna, derivada de modificações do endométrio, também é responsável pela produção de vários hormônios, os quais são necessários para a manutenção da gestação (NOGUEIRA & LINS, 2010).

O processo de formação da placenta, ou placentação, começa com aproximadamente 10 dias de gestação. Ela é inicialmente coriovitelínica, sendo lentamente substituída por uma placenta corioalantóica, entre 30-40 dias de gestação (NOQUEIRA & LINS, 2010). Após o dia 70 da gestação, os cálices endometriais começam a se degenerar e os níveis de eCG decrescem continuamente.

Finalmente, por volta dos dias 100 a 120, os cálices necrosados se destacam da superfície do endométrio e permanecem livres dentro do lúmen uterino, podendo se alojar no alantocócion, formando a “bolsa alantocoriônica”. É somente por volta do dia 40 pós-ovulação que o trofoblasto não-invasivo do alantocócion começa a formar uma ligação mais estável, por meio de microvilosidades, com as células do epitélio luminal do endométrio. Por volta do dia 120 da gestação, forma-se o microcotilédone, a principal unidade de troca hemotrófica da placenta alantocoriônica não-invasiva (ALLEN, 2001).

Aproximadamente no 150º dia, os microcotilédones estão completamente formados. Os microcotilédones são locais de trocas de gases e pequenas moléculas por apresentarem rica vascularização materna e fetal (NOQUEIRA & LINS, 2010).

A placenta da égua é classificada como microcotiledonária (epiteliocorial) difusa, porque estas estruturas estão distribuídas por toda a superfície da placenta. Em adição ao desenvolvimento de microcotilédones, as glândulas endometriais mantêm a funcionalidade durante a gestação e secretam proteínas dentro de espaços denominados aréolas, adjacentes aos microcotilédones. Essa forma secundária de nutrição fetal na égua, sem dúvidas, apresenta uma função importante no auxílio à demanda necessária pelo rápido crescimento fetal, especialmente durante os últimos dois meses de gestação (NOQUEIRA & LINS, 2010).

A insuficiência placentária resulta no comprometimento das trocas metabólicas e gasosas entre a mãe e o feto (MARCONI et al. 1999). Os potros nascidos de uma égua com comprometimento placentário podem ser prematuros, com alteração clínica incompatível com a vida, ou ainda podem nascer a termo com pouca ou nenhuma alteração (BAIN, 2004).

Esteller-vico et al. (2010) demonstraram redução da perfusão endometrial em égua consideradas de risco, categorizadas pelo autor como aquelas com histórico de infecção uterina crônica, infertilidade não diagnosticada e ter permanecido duas ou mais temporadas sem gestar.

Éguas com lesões endometriais, tais como fibrose, não são capazes de desenvolverem normalmente os microcotilédones coriônicos. Esses animais frequentemente abortam durante os primeiros três meses de gestação. O desenvolvimento placentário inadequado é observado também em gestações gemelares, onde ocorre aposição placentária. As éguas primíparas, em especial as de idade mais avançada, produzem potros menores, provavelmente pela menor superfície de trocas entre a mãe e o feto (WILSHER & ALLEN, 2003).

Morresey (2005) e Franklin (2007) descrevem que qualquer distúrbio no periparto pode submeter o potro a uma situação de hipóxia, comprometendo sua viabilidade.

Foi demonstrado um menor tempo de gestação para os potros nascidos de éguas com lesões histopatológicas de placentite (LINS, 2011), podendo ser consequência de alteração da placenta, segundo Bain (2004), a redução do tempo de gestação está associado à quadros de placentite, ou alterações placentárias que cursem com redução do fluxo uteroplacentário.

O exame da placenta deve ser realizado através de avaliação macroscópica e o reconhecimento de lesões histopatológicas, sendo utilizado no diagnóstico de placentite (HONG et al. 1993) ou outras alterações placentárias (SCHLAFER, 2004).

A avaliação da placenta inicia durante o parto, onde podem ser reconhecidas situações de descolamento precoce, presença de secreções, alterações na coloração das membranas e fluidos placentários. O tempo entre o nascimento do potro e a expulsão da placenta também é considerado e este parece ser maior em éguas com lesões inflamatórias na placenta demonstrando o efeito do processo inflamatório da placenta no retardo da maturação das microvilosidades, cursando

com a não liberação das enzimas colagenases responsáveis pelo desprendimento da placenta do endométrio. (BEAGLEY et al. 2010)

É descrito que a relação do peso da placenta com o do potro é um indicativo de placentite, porque na presença da condição ocorre edema da placenta e este pode ser o principal fator no aumento do peso.

De acordo com Knottembelt et al. (2004), a relação normal entre o peso da placenta e do potro é em torno de 11%. Entretanto, é visto em alguns casos de placentite que esta relação está inferior à 11%, caracterizando redução, e não o aumento do peso da placenta. Desta forma, o peso da placenta deve ser avaliado com muita cautela, porque uma placenta pesada não indica propriamente um edema das membranas, mas sim um acúmulo de líquido que pode ocorrer, além de edema, por um prolongamento no tempo de expulsão da placenta, pela permanência do fluxo umbilical ou em partos prolongados. Esta retenção de líquido na placenta ocorre porque o tecido placentário não contém vasos linfáticos para drenar os fluídos (SCHLAFER, 2004).

O exame histopatológico da placenta busca o reconhecimento de lesões não evidenciadas na macroscopia ou ainda para a avaliação de uma lesão específica. Schlafer (2004) descreve um protocolo de avaliação placentária considerando a coleta de sete pontos da placenta para avaliação histopatológica a fim de contemplar todas as porções da placenta para avaliação, conforme observado da figura 3. O autor descreve que sejam colhidas biopsias do corpo da placenta, corno gravídico, corno não gravídico, bifurcação entre os cornos, estrela cervical, âmnion e cordão umbilical. É recomendado que sejam coletadas as sete biopsias e, em caso de lesões macroscópicas, todos os pontos de lesão. Não são observadas com freqüência lesões no cordão umbilical ou no âmnion, sendo que estas, quando presentes, provavelmente estão associadas à algum grau de comprometimento fetal.



- A- estrela cervical
- B- corno grávidico
- C- bifurcação
- D- corno não grávidico
- E- amnion
- F1- cordão porção placenta
- F2- cordão porção medial
- F3- cordão porção feto
- G- corpo

Figura 3 – Pontos de coleta da placenta para avaliação histopatológica.

Fonte: Arquivo Pessoal

Doenças infecciosas causadas por vírus, bactérias e fungos produzem lesões que muitas vezes são sugestivas de determinada etiologia (HONG et al. 1993). Infecções ascendentes se estendem de 10-20 cm da estrela cervical e em alguns casos pode atingir a porção ventral do corpo uterino. A exceção é a infecção por *Crossiella equi* sp., a qual geralmente ocorre por via hematogena e causa lesões mais extensas. Nesses casos existe a presença de lesões inflamatórias na porção cranial do corpo uterino e nos cornos. Diferentemente, placentites causadas por Leptospirose e Cândida produzem lesões difusas.

As lesões geradas por tais agentes são caracterizadas por apresentação da placenta mais avermelhada e por possuir pequenas áreas pálidas e irregulares. Em alguns casos existe envolvimento vascular ocasionando áreas de infarto da placenta, que resulta em aspecto acinzentado e uma clara linha delimitando as áreas afetadas (SCHLAFER, 2004).

No entanto, as lesões histopatológicas são apenas indicativas de um processo inflamatório infeccioso, mas não caracterizam o agente etiológico. Tem sido observados em éguas lesões histopatológicas semelhantes à vilosidade crônica de

etiologia desconhecida, descrita por Redline (2007) em humanos. A lesão é caracterizada por degeneração dos vilos e superfície coriônica, sem envolvimento das demais membranas placentárias. Nesta alteração, não são reconhecidas alterações na égua gestante e o potro é aparentemente normal, no entanto, quando a degeneração é encontrada em duas ou mais porções do alantocóron, os potros desenvolvem lesões subclínicas evidenciadas pelo aumento nos níveis de enzimas hepáticas avaliadas imediatamente após o parto.

Por ser a principal relação da mãe com o feto durante toda a gestação, a placenta é um importante reflexo da condição fetal. Assim, alguns fatores clínicos não expressos da égua gestante, podem ser expressos em alterações placentárias. Tais alterações podem ocorrer de forma aguda ou crônica e as lesões morfológicas muitas vezes são inespecíficas e de interpretação subjetiva. Desta forma, uma avaliação mais minuciosa das membranas placentárias pode fornecer importantes informações sobre a gestação e conseqüentemente sobre a condição clínica do neonato. O exame histopatológico da placenta é útil em reconhecer processos de comprometimento das membranas placentárias que podem não ter sido expressos durante a gestação e não são demonstrados na macroscopia.

4.2 Hipertensão Gestacional

No momento da placentação, a resposta inflamatória materna pode ser de fundamental importância para o entendimento da etiopatogenia das síndromes hipertensivas na gestação. A compreensão desse processo também inclui o fato de que a função ótima da placenta pode ser prejudicada por inúmeros mecanismos, incluindo a hipertensão, estresse oxidativo e a ocorrência de infartos (ARTICO et al. 2009).

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) em humanos caracteriza-se por elevação sustentada da pressão arterial (PA), e aumenta a incidência de aterosclerose, associando-se com maior incidência de cardiopatia isquêmica, doença cerebrovascular, vascular renal e vascular periférica. Além disso, por meio da sobrecarga crônica de trabalho imposta ao ventrículo esquerdo, a hipertensão arterial sistêmica é causa de cardiopatia hipertensiva, etiologia comum de insuficiência cardíaca, e causa frequente de insuficiência renal (COSTA et al. 2005).

Em equinos ainda não existe uma classificação para quadros hipertensivos na gestação classificando as éguas de acordo com a gravidade e curso clínico da

hipertensão, porém em humanos existem várias classificações descritas para os distúrbios hipertensivos na gravidez. Uma das mais utilizadas é a do grupo de trabalho do National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP), atualizada no ano de 2000, que classifica os distúrbios hipertensivos na gestação em hipertensão crônica, pré-eclâmpsia (PE)/ eclâmpsia, hipertensão crônica com pré-eclâmpsia sobreposta e hipertensão gestacional.

Com incidências que variam entre 5 e 10 % em todo mundo, as síndromes hipertensivas em humanos associadas à gestação representam a principal causa de mortalidade materna em muitos países. Muitas são as complicações associadas à hipertensão arterial na gestação, tanto do ponto de vista materno, quanto perinatal.

Do ponto de vista materno, podem ocorrer encefalopatia hipertensiva, falência cardíaca, severo comprometimento da função renal, hemorragia retiniana, coagulopatias e associação com pré-eclâmpsia. Para o feto, há maior risco de restrição de crescimento intrauterino, descolamento prematuro de placenta, sofrimento, morte intrauterina, baixo peso e prematuridade (TEDESCO, 2004). Entretanto uma minoria das crianças cursará com problemas neurológicos decorrentes de hipertensão gestacional (DIAS, 2005).

Ray et al. (2001), observaram maiores riscos de prematuridade e baixo peso ao nascimento nas pacientes com pré-eclâmpsia e pré-eclâmpsia sobreposta quando comparadas à hipertensão gestacional.

Devido à baixa perfusão uteroplacentária, quadros hipertensivos leves a moderados no terceiro trimestre da gravidez podem ser uma resposta adaptativa da mãe para que seja mantido fluxo sanguíneo adequado no compartimento fetal. Nessas circunstâncias, os segmentos miometriais da circulação uteroplacentária sofrem grave hiperplasia e arteriosclerose, em oposição à alta resistência e à alta pressão periférica. Com a evolução da pré-eclâmpsia, a aterosclerose aguda se superpõe às artérias hiperplasiadas, ocasionando lesões vasculares graves (ARTICO et. al. 2009).

No compartimento materno, as síndromes hipertensivas são caracterizadas por uma condição de hipercoagulabilidade, de vasoespasmo, coagulação intravenosa (CORREA et al. 2008; BENIRSCHKE & KAUFMANN, 2000) e microtrombose em diferentes órgãos. Avaliações macroscópicas e microscópicas da placenta realizadas imediatamente após o parto permitem a identificação dos aspectos citados (MAJUMDAR et al. 2005).

A hipertensão materna pode provocar diminuição do fluxo sanguíneo placentário, com redução na transferência de nutrientes específicos como glicose e aminoácidos. Essa condição resulta em baixo peso fetal e placentário (KINGTON et al. 1999; RUDGE et al. 1999; KARLSSON et al. 1982; WIGGLESWORTH et al. 1964).

Segundo Pascoal (2002) o baixo peso ao nascer pode ser explicado pela restrição ao fluxo placentário, pelo estreitamento dos vasos decíduais por uma lesão específica da placenta chamada "aterose". A aterosose engloba várias alterações microscópicas que podem estar associadas ou não: obliteração parcial vascular, espessamento da parede vascular, infiltração leucocitária na parede vascular, reação granulomatosa, presença de hialinização vascular, substituição da íntima por macrófagos e diminuição da luz dos vasos (BENIRSCHKE & KAUFMANN, 2000; JANTHANAPHAN et al. 2006).

Estudos em humanos demonstram uma incidência de 8,4% de deslocamento precoce de placenta em mulheres com pré-eclâmpsia sobreposta durante a gestação (GRACIA, 2004). Ártico et al. (2009) obtiveram menor peso e volume placentário, maior percentual de infartos macro e microscópicos, coágulos, aterosose nas placentas relacionadas com gestações que cursaram com síndromes hipertensivas. Outros fatores além da hipertensão já foram citados por vários autores, como: desnutrição materna, infecção uterina e fumo, os quais podem prejudicar o desenvolvimento placentário, determinando placentas pequenas e com baixo conteúdo de DNA, RNA e proteínas (KINGTON et al., 1999). Para Kovo et al. (2009) a estrutura vascular dinâmica materno/fetal pode ser alterada por um desenvolvimento anormal.

O descolamento prematuro da placenta costuma ocorrer em uma área de infarto, podendo caracterizar-se desde muito pequenos, detectados somente por ultrassonografia, até muito grandes, causando dor e interrupção da gestação (MAJUMDAR, 2005). Embora a hipertensão arterial essencial ocasione lesões morfológicas sistêmicas tardiamente, também induz à proliferação do tecido conectivo nas paredes das artérias basais, além de determinar proliferação excessiva do tecido fibroso e muscular liso tanto na íntima como na média, promovendo estenose ou até oclusão das mesmas. Em pacientes com pré-eclâmpsia e eclâmpsia foram observadas necrose fibrinóide aguda e aterosose aguda (BENIRSCHKE & KAUFMANN, 2000).

Eventos que ocorrem na gestação humana podem induzir a hipertensão e restrição do crescimento fetal associados à insuficiência placentária, sendo esta definida como uma diminuição do fluxo sanguíneo da placenta e uma diminuição do aporte de oxigênio para a circulação fetal (MARI et al. 2007). É sugerido que o déficit de oxigênio demonstra que a circulação placentária da paciente hipertensa está diminuída em um terço e confirma que a saturação de oxigênio nas artérias e veias umbilicais do feto de grávidas com pré-eclampsia está diminuída (BENIRSCHKE & KAUFMANN, 2000).

Ramos et al. (1995) em um estudo investigativo sobre lesões placentárias em mulheres hipertensas, encontrou 45% das pacientes com lesões vasculares na placenta compatível com ateromatose aguda e/ou necrose fibrinóide. A presença de alterações vasculares do leito placentário correlacionaram significativamente com o peso reduzido do recém-nascido.

Segundo Godoy-Matos (2005) a hipertensão arterial em humanos está relacionada com disfunção endotelial e maior incidência de aterosclerose. Nesse processo a participação do endotélio na resposta inflamatória é extremamente importante. É através da interação entre as células do sistema imune e o endotélio que ocorre a passagem de leucócitos para tecidos danificados e ou infectados, permitindo a retirada de debris moleculares, celulares e a resolução de processos inflamatórios.

Aparentemente a produção basal e constante de óxido Nítrico (NO) por um mecanismo protetor mantém a célula em um estado de repouso, inibindo a resposta inflamatória e a ativação do endotélio. A perpetuação da ativação dessas células (Disfunção endotelial) pode levar a alterações em longo prazo na produção de óxido Nítrico e suas propriedades regulatórias e vasoprotetoras.

Em humanos durante a gestação normal, a frequência cardíaca, o volume de ejeção, o débito cardíaco e a massa ventricular esquerda aumentam, enquanto a resistência vascular periférica diminui. Quando comparadas com gestantes normotensas, as grávidas hipertensas crônicas têm um desempenho gestacional desfavorável (COSTA et al. 2005).

As alterações cardiovasculares e, de forma específica, o comportamento da pressão arterial, foi descrito em quadros de laminite por Garner et al. em 1975, outros autores relacionaram as mudanças endócrinas e hipertrofia do ventrículo

esquerdo em cavalos hipertensos com laminite crônica, porém na égua gestante esses valores de pressão arterial ainda são desconhecidos.

Entretanto, a laminite crônica, torna-se uma doença de caráter sistêmico em equinos, devido à manutenção e consequências do processo doloroso da enfermidade, podendo ser comparada com a pré-eclampsia (PE) nos humanos, que para Pascoal (2002) a PE é na realidade, uma doença generalizada, sendo a hipertensão apenas uma de suas manifestações. Observa-se nesses tipos de pacientes humanos lesões em vários órgãos incluindo cérebro, fígado e coração.

A sensibilidade à insulina diminui durante a gestação em equinos, presumidamente, para assegurar uma adaptação ao fornecimento de glicose suficiente para os tecidos feto-placentários (GEOR, 2011), para Godoy-Matos (2005) a resistência a insulina pode potencializar a disfunção endotelial pelo estímulo a produção de endotelina ET-1 e ativação da via de sinalização MAPK. Bailey (2008) em estudo do comportamento da pressão arterial em cavalos, verificou que no verão as pastagens parecem induzir respostas metabólicas diferentes, levando a expressão de um fenótipo designado “pré-laminite”, que inclui hipertensão arterial, bem como a resistência à insulina. Mais estudos sobre o comportamento da pressão arterial em éguas gestantes saudáveis tornam-se necessários, para o entendimento das alterações cardiovasculares ocasionadas pela gestação.

4.2.1 Métodos de aferição

A medida da pressão arterial sistêmica pode ser realizada por método direto ou indireto. A medida direta da pressão arterial, obtida de forma invasiva, mediante a introdução de um cateter em artéria periférica, permite sua quantificação continuamente, batimento a batimento. Tal técnica foi a primeira utilizada, pelo Reverendo Stephen Hales, no século XVIII, para medida da pressão arterial em cavalo (SCHIMDT, 2004).

A pressão arterial sistólica é considerada aquela na qual ocorre o retorno do som de fluxo vascular e a diastólica a que corresponde a uma alteração no volume e/ou altura do som (SPEIRS, 1999), a mesma é determinada pela interação do débito cardíaco com a resistência vascular (GUYTON & HALL, 2002).

Métodos menos subjetivos para avaliar o estado de desidratação incluem a determinação da pressão sanguínea sistêmica (WHITE II, 1990). Estudos mostram que a mensuração da pressão arterial coccígea revela-se um excelente guia

prognóstico por permitir uma avaliação objetiva da condição circulatória do paciente (PARRY, 1994).

Com aferição na artéria coccígea, local preferencial para esta medida, os valores são usualmente registrados como CUCV (valores coccígeos não corrigidos). Eles podem ser utilizados dessa forma ou então corrigidos para o nível cardíaco (do “ombro”, ou seja, da articulação escápulo-umeral), adicionando ao registro CUCV a diferença em centímetro entre o nível do “ombro” e o local da mensuração da pressão multiplicado por 0,77, a pressão sistólica normal eqüina varia entre 80 e 140 mmHg CUCV (PARRY, 1994b).

O método oscilométrico de medida da pressão arterial avalia a pressão durante a deflação do manguito (Imbelloni et al. 2004). Para Castillo (1997) o método de avaliação indireto por aparelho oscilométrico torna-se um dado contável e não invasivo de aferição da pressão arterial em cavalos. O mesmo método foi usado por Peters (2008) para monitoração anestésica em cavalos normotensos, constatando um método de acurácia rápido e fácil para tal procedimento. Corley (2002) utilizou o método por esfigmomanómetro oscilométrico indireto para monitoração anestésica em potros, verificando como um método aceitável para mensuração arterial em potros neonatos.

Jonshon (1976) usando o método de aferição indireto de pressão arterial em cavalos corrida por ultrassom Doppler em interface com um manguito esfigmomanómetro, encontrou a média da pressão sistólica de $111,8 \pm 13,3$ mmHg e da pressão diastólica de $69,6 \pm 13,8$ mmHg para esta população de equinos. Em 1990, Daunt et al. verificou a pressão arterial sistólica de éguas gestantes submetidas a anestesia geral com Halotano e isoflurano, constatando valores de 82 e 79 mmhg respectivamente.

ARTIGO 1 – Manuscrito formatado e submetido à revista *Pesquisa Veterinária Brasileira* na data de 02 de Janeiro de 2013.

Alterações placentárias associadas à hipertensão arterial em éguas com laminite crônica no terço final da gestação¹

Carlos Anselmo dos Santos^{2*}, Lorena Alvariza Amaral², Cláudia Haetinger², Lorena Feijó², Fernanda Pazinato², Eduardo Py Crespo³, Bruna Curcio⁴ e Carlos Eduardo Wayne Nogueira⁴

ABSTRACT.- Dos Santos C.A., Amaral L.A., Haetinger C., Feijó L., Pazinato F. Py Crespo E., Curcio B. & Nogueira C.E.W. 2012. [**Placental changes associated with hypertension in mares with chronic laminitis in late pregnancy**] Alterações placentárias associadas à hipertensão arterial em éguas com laminite crônica no terço final da gestação. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 00(0):00-00. Departamento de Clínicas, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas, Campus Universitário s/n, Pelotas, RS 96010-900, Brazil. E-mail: carlaoanselmosantos@hotmail.com

The cardiovascular changes in horses with laminitis are described since the 70's, however few studies have been conducted to demonstrate such changes in pregnant mares with chronic laminitis. The present study aims to evaluate blood pressure, heart rate, serum cortisol levels, gestational age and placental changes of pregnant mares with chronic laminitis and its consequences for fetal morphometry. A prospective longitudinal case-control was conducted in 6 Thoroughbred horse farms in southern Rio Grande do Sul - Brazil. Were used a total of 20 multiparous mares (10 control animals and 10 animals with chronic laminitis). The selected animals were subjected to clinical examination, blood sample collection and blood pressure measurement on alternate days in the last month of pregnancy. Serum levels of cortisol were obtained by chemiluminescence, and blood pressure measurement by indirect method and apparatus for noninvasive oscillometric sphygmomanometer at the base of the tail. Assessment of placental was effected by using the histological method of Schlafer (2004) and morphometric using ImageJ® software. Mean control group regarding measurements of systolic blood pressure were $98,3 \pm 1,41$ mmHg. The average diastolic blood pressure was $62,2 \pm 1,14$ mmHg. The mean heart rate was $44 \pm 0,53$ bpm and the mean serum cortisol levels were $5,06 \pm 0,14$ µg/dL. The group of pregnant mares with chronic laminitis kept the mean systolic blood pressure and heart rate higher than the control group, being respectively $116 \pm 6,73$ mmHg and 52 ± 4 bpm. The average values of diastolic blood pressure was $70 \pm 7,3$ mmHg and mean serum cortisol was $5,07 \pm 0,19$ µg/dL with no difference compared to the control group. The placentas of pregnant mares with laminitis had higher number of chronic histological changes and higher wall thickness / lumen than the control group ($p < 0,05$). The foals born from mares of the control group had higher birth weight than foals born from chronic laminitis's group mares ($p < 0,05$).

INDEX TERMS: Placental, horse, laminitis, pregnancy.

¹ Recebido em 02 de Janeiro de 2013

Aceito para publicação em.....

² Pós-Graduandos em Medicina Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas (UFPel), Campus Universitário s/n, Pelotas, RS 96010-900, Brasil. *Autor para correspondência: carlaoanselmosantos@hotmail.com

³ Graduando em Medicina Veterinária, Faculdade de Veterinária, UFPel, Pelotas, RS.

⁴ Departamento de Clínicas Veterinária, Faculdade de Veterinária, UFPel, Pelotas, RS.

Resumo.- As alterações cardiovasculares em cavalos com laminite são descritas desde a década de 70, porém poucos estudos foram realizados para demonstrar tais alterações em éguas gestantes com laminite crônica. O presente estudo tem como objetivo avaliar a pressão arterial, frequência cardíaca, níveis de cortisol séricos, tempo gestacional e alterações placentárias de éguas gestantes com laminite crônica e suas consequências sobre a morfometria fetal. Foi realizado um estudo prospectivo longitudinal de caso controle em 6 criatórios de equinos Puro Sangue Inglês na região sul do Rio Grande do Sul – Brasil. Foram utilizados um total de 20 éguas múltiparas (10 animais do grupo controle e 10 animais com laminite crônica). Os animais selecionados foram submetidos ao exame clínico, coletas de sangue e mensurações da pressão arterial em dias alternados no último mês de gestação. Os níveis séricos de cortisol foram obtidos pelo método de quimiluminescência, e a aferição da pressão arterial através do método indireto e não invasivo por aparelho de esfigmomanômetro oscilométrico na base da cauda. A avaliação placentária foi efetuada por meio histológico utilizando o método de Schlafer (2004) e morfométrico utilizando o programa de domínio público *ImageJ*. Os valores médios do grupo controle referentes às aferições da pressão arterial sistólica foram de $98,3 \pm 1,41$ mmHg. O valor médio da pressão arterial diastólica foi de $62,2 \pm 1,14$ mmHg. A frequência cardíaca média foi de $44 \pm 0,53$ bpm e as médias dos níveis séricos de cortisol foram de $5,06 \pm 0,14$ µg/dL. O grupo de éguas gestantes com laminite crônica manteve as médias de pressão arterial sistólica e frequência cardíaca mais altas que ao grupo controle, sendo respectivamente, $116 \pm 6,73$ mmHg e 52 ± 4 bpm. Os valores médios obtidos da pressão arterial diastólica foi de $70 \pm 7,3$ mmHg e a media dos níveis séricos de cortisol foi de $5,07 \pm 0,19$ µg/dL não havendo diferença em relação ao grupo controle. As placentas do grupo de éguas gestantes com laminite crônica obtiveram maior número de alterações histológicas e maior relação de espessura parede/luz arterial que o grupo controle ($p < 0,05$). Os potros provenientes das gestações de éguas do grupo controle obtiveram peso ao nascimento superior aos potros nascidos do grupo de éguas com laminite crônica ($p < 0,05$).

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Placenta, equinos, laminite, gestação.

INTRODUÇÃO

A gestação é um processo dinâmico que compreende desde a concepção até o parto e este período de vida intrauterino é necessário para garantir o desenvolvimento do feto para que ele seja capaz de sobreviver no meio externo. Para que a gestação ocorra normalmente, é necessário que haja um ambiente uterino adequado para que ocorram as trocas gasosas e metabólicas entre a mãe e o feto, mediadas pela placenta (Lins 2010).

Em 1977, Garner et al. observaram as alterações hemodinâmicas ocasionadas pela laminite levando a quadros de hipertensão em equinos, assim como em 1982, Clarke et al. relacionaram a enfermidade com mudanças endócrinas e Rugh et al. em 1987 evidenciaram hipertrofia do ventrículo esquerdo em cavalos hipertensos com laminite crônica. Entretanto na égua gestante com laminite crônica, o comportamento da pressão arterial e as possíveis consequências da hipertensão gestacional ainda são desconhecidos na espécie equina. Naigel et al. (2012), determinou que mudanças na saúde materna e fetal indicam que a gestação tem considerável impacto sobre o sistema cardiovascular materno e que a adaptação à vida extrauterina em potros está associada a uma resposta simpaticoadrenal acentuada na égua resultando na elevação nos níveis plasmáticos de cortisol e frequência cardíaca.

Eventos já estudados na gestação humana podem induzir a hipertensão e restrição do crescimento fetal associados à insuficiência placentária, sendo esta definida como uma diminuição do fluxo sanguíneo da placenta e uma diminuição do aporte de oxigênio para a

circulação fetal (Mari et al. 2007). O crescimento do feto está relacionado com a remodelação vascular fisiológica e o desenvolvimento placentário, porém esses são alterados a cada gestação, sendo responsáveis por inadequada invasão de trofoblastos, baixa perfusão da unidade feto/placentária e finalmente hipóxia e insuficiência placentária (Maynard et al. 2005, Roberts & Hubel 2009).

Em humanos é descrito uma série de complicações gestacionais associadas à alterações cardiovasculares, classificando essas alterações como um fator de risco para a gravidez. Tais alterações podem gerar consequências maternas, como encefalopatia hipertensiva, falência cardíaca, comprometimento da função renal e principalmente alterações no desenvolvimento fetal devido ao maior risco de restrição de crescimento intrauterino, podendo gerar descolamento prematuro de placenta, sofrimento, morte intrauterina, baixo peso e prematuridade ao nascimento. Bain (2004) descreve que potros nascidos de éguas com comprometimento placentário podem ser prematuros com alterações clínicas incompatíveis com a vida.

Doenças severas, como a laminite crônica, que acometem éguas gestantes, podem estar acompanhadas por alterações no sistema cardiovascular que alterem o fluxo sanguíneo uteroplacentário restringindo assim o crescimento fetal. Condições que afetem o contato uteroplacentário e a eficiência placentária podem influenciar o bem-estar, desenvolvimento e sobrevivência do feto. Porém na espécie equina existe poucos estudos buscando o entendimento de alterações no sistema cardiovascular que possam causar danos no sistema circulatório uteroplacentário. Portanto a identificação de grupos de risco para disfunções placentárias tornam-se essenciais para o bom desenvolvimento de gestações. O presente estudo tem como objetivo avaliar a pressão arterial, frequência cardíaca, cortisol sérico e alterações placentárias da égua com laminite crônica no último mês de gestação, assim como a morfometria fetal.

MATERIAL E MÉTODOS

Delineamento experimental

Foi realizado um estudo prospectivo longitudinal de caso controle em 6 criatórios de Puro Sangue Inglês na região sul do Rio Grande do Sul – Brasil, no período de julho à novembro de 2011. Foram utilizados um total de 20 éguas múltíparas da raça Puro Sangue Inglês (10 animais do grupo controle e 10 animais com laminite crônica), sem receber tratamento, sob mesmo manejo de criação, com idades variando entre 6 e 14 anos.

Seleção dos animais

O grupo controle foi composto de 10 éguas gestantes, com cascos hígidos, com ausência de claudicação, sem histórico de problemas locomotores, reprodutivos e gestacionais. O grupo de 10 éguas gestantes com laminite crônica foram selecionadas segundo o histórico de laminite crônica, presença de claudicação > 2 na escala de Obel (1948) e rotação da terceira falange superior a cinco graus no exame radiográfico. Durante o estudo os animais foram mantidos sob mesmo manejo de casqueamento e ferrageamento. Foram realizados exames clínicos diários e acompanhamento gestacional nos dois grupos de éguas.

Dosagem de cortisol sérico

As amostras de sangue, para avaliação do cortisol foram coletadas pela manhã em intervalos de 48h no período de 30 dias pré-parto, totalizando 15 amostras por égua. Foram utilizados tubos de coleta sem anticoagulantes e as amostras foram centrifugadas a 4000G durante cinco minutos para a obtenção do soro. O soro foi armazenado à -20C para posterior

análise. As análises de cortisol foram processadas pelo método de quimiluminescência no laboratório Hemolab, Rio Grande – RS/BR.

Método de avaliação da pressão arterial

O método para avaliação da pressão arterial foi indireto e não invasivo, sendo efetuada através do aparelho de esfigmomanômetro oscilométrico (Medeqco easy control®). O aparelho foi posicionado na base da cauda e realizavam-se três aferições diárias no período de 30 dias pré-parto. Com os dados das três aferições diárias calculava-se a média dos valores para obtenção da pressão arterial diária como descrito por Pereira (1995). As frequências cardíacas foram aferidas por auscultação da área cardíaca utilizando estetoscópio. As aferições foram feitas diariamente por um período de 30 dias pré-parto.

Coleta e avaliação da placenta

A placenta foi inspecionada e pesada imediatamente após a expulsão, onde foram coletadas biopsias de sete pontos para avaliação histopatológica, conforme o método de Schlafer (2004). Foram consideradas alteradas as placentas que apresentaram duas ou mais porções com lesões degenerativas ou pelo menos uma lesão inflamatória. O material coletado foi fixado em formol a 10% e encaminhado ao Laboratório Regional de Diagnóstico da Universidade Federal de Pelotas para avaliação histopatológica. A medida de relação de espessura da parede e luz arterial foi obtida através de imagens fotográficas de microscopia das lâminas histológicas. Foi utilizado o programa de domínio público *ImageJ* para medição arterial, sendo realizada a medida total do diâmetro do vaso dividido pelo diâmetro da luz, assim foi feita a relação parede/luz arterial. Foram tomados três pontos placentários distintos de cada animal para obtenção da média.

Avaliação do potro

Após o parto foi efetuado exame clínico dos potros nos quais se verificou o grau de consciência, comportamento, reflexo de sucção, frequência cardíaca, frequência respiratória, coloração de mucosas, tempo de perfusão capilar, temperatura corpórea e presença de motilidade intestinal. Os potros foram pesados e medidos 24h após o parto. A pesagem foi efetuada através de balança digital e a medida de altura foi efetuada com auxílio de um hipometro. Foram notificados os casos de abortos, prematuridade e morte neonatal em todas as éguas avaliadas neste estudo.

Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas através do programa Statistical Analysis System (SAS Institute Inc. Cary, NC, USA) por análise de variância simples com comparação entre medias através do teste de TUKEY para as variáveis pressão arterial sistólica, diastólica, frequência cardíaca, níveis séricos de cortisol da égua, tempo gestacional, relação parede/ luz arterial, peso e altura dos potros. A presença de lesões placentárias foram tratadas como variáveis categóricas e utilizado o teste T Student. Foi considerado significativo $p < 0,05$.

RESULTADOS

No grupo de éguas com laminite crônica foram notificados um caso de aborto e um natimorto, já no grupo controle não foi observado nenhuma alteração obstétrica e neonatal. Contudo, nos potros nascidos vivos de ambos os grupo estudados não foram observadas alterações clínicas passíveis de nota durante o exame efetuado após o parto.

Conforme os dados expostos na tabela 3, os valores médios do grupo controle referentes a dosagem sérica de cortisol foi de $5,06 \pm 0,14$ $\mu\text{g/dL}$ e a frequência cardíaca média

foi de $44 \pm 0,53$ bpm (batimentos cardíacos por minuto). A média de pressão arterial sistólica foram de $98,3 \pm 1,41$ mm Hg (milímetros de mercúrio) e o valor médio da pressão arterial diastólica foi de $62,2 \pm 1,14$ mm Hg.

O grupo de éguas gestantes com laminite crônica manteve as médias de pressão arterial sistólica e frequência cardíaca maiores que ao grupo controle ($p < 0,05$), sendo respectivamente, $116 \pm 6,73$ mm Hg e 52 ± 4 bpm. Os valores médios obtidos da pressão arterial diastólica foi de $70 \pm 7,3$ mm Hg e a media dos níveis séricos de cortisol foi de $5,07 \pm 0,19$ $\mu\text{g/dL}$ não havendo diferença em relação ao grupo controle.

O tempo gestacional de éguas com laminite crônica foi de $334 \pm 4,48$ dias e o peso placentário foi de $5,92 \pm 0,24$ kg, sendo esses valores inferiores às médias observadas no grupo controle, no qual obteve-se tempo gestacional de $345 \pm 2,13$ dias e peso placentário de $6,98 \pm 0,33$ kg.

Éguas gestantes com laminite crônica apresentaram uma maior frequência ($p < 0,05$) de alterações placentárias, sendo de 80% ($n=8$), das quais predominou degeneração moderada multiregional. Contudo apenas 10% ($n=1$) das placentas das éguas do grupo controle apresentaram alterações histopatológicas, onde o quadro observado foi de degeneração discreta. Na avaliação morfométrica das artérias placentárias foi constatado que placentas provenientes de éguas com laminite crônica apresentam maior espessamento de parede arterial, caracterizado pelo aumento da relação parede e luz quando comparado ao grupo controle.

Os potros provenientes das gestações de éguas do grupo controle obtiveram peso ao nascimento superior aos potros nascidos do grupo de éguas com laminite crônica ($p < 0,05$). No entanto não foi observada diferença estatística na altura dos potros entre os dois grupos.

Tabela 3. Valores médios (\pm erro padrão da média) de tempo de gestação, peso placentário, peso do potro, altura do potro e cortisol sérico dos grupos de éguas com laminite crônica e controle

Grupo	Laminite	Controle
Cortisol ($\mu\text{g/dL}$)	$5,07^a (\pm 0,19)$	$5,06^a (\pm 0,14)$
Frequência Cardíaca (bpm)	$52^a (\pm 4)$	$44^b (\pm 0,53)$
Pressão arterial sistólica (mmHg)	$116^a (\pm 6,73)$	$98,3^b (\pm 1,41)$
Tempo de Gestação (dias)	$334^a (\pm 4,48)$	$345^b (\pm 2,13)$
Peso Placenta (kg)	$5,92^a (\pm 0,24)$	$6,98^b (\pm 0,33)$
Peso Potro (kg)	$50,94^a (\pm 2,61)$	$56,4^b (\pm 1,83)$
Altura potro (m)	$1,01^a (\pm 0,01)$	$1,02^a (\pm 0,023)$
Relação Parede/Luz*	$7,8:1^a (\pm 1,2)$	$4,9:1^b (\pm 0,62)$

*Proporção de relação da espessura da parede arterial placentária comparada com sua luz
Médias seguidas por letras minúsculas diferentes na mesma linha diferem ($p > 0,05$).

DISCUSSÃO

Os níveis de cortisol sérico mantiveram-se acima dos valores fisiológicos nos dois grupos estudados e estes dados segundo Nagel et al. (2012) são reflexos fisiológicos da gestação. Nagel et al. (2012) constatou a elevação nos níveis de cortisol plasmático e salivar em éguas 15 dias antes do parto, sendo que estes valores mantiveram-se elevados até 24h pós parto, caracterizando que éguas gestantes no período final de gestação apresentam normalmente cortisol plasmático acima dos níveis fisiológicos. O cortisol sérico em éguas gestantes com laminite crônica pode não ser um marcador apropriado de estresse doloroso, visto que há um

aumento fisiológico no final da gestação. Entretanto as médias de frequência cardíaca (FC) do grupo com laminite crônica foram superiores as do grupo controle, que para Boffi (2006) pode ser um sinalizador do processo doloroso.

No momento da placentação, a resposta inflamatória materna pode ser de fundamental importância para o entendimento da etiopatogenia das síndromes hipertensivas na gestação. A compreensão desse processo também inclui o fato de que a função ótima da placenta pode ser prejudicada por inúmeros mecanismos, incluindo a hipertensão, estresse oxidativo e a ocorrência de infartos (Artico et al. 2009). De acordo com estudos realizados em humanos, são muitas as complicações associadas à hipertensão arterial na gestação, tanto do ponto de vista materno, quanto perinatal. Em equinos existe uma escassez de estudos voltados para quadros hipertensivos na gestação, entretanto nosso estudo evidenciou uma maior incidência de problemas relacionados a manutenção da gestação e viabilidade fetal em éguas gestantes com laminite crônica. Esse dado ficou caracterizado por um quadro de aborto no nono mês gestacional e um natimorto oriundo de descolamento precoce de placenta. Estudos em humanos, demonstram uma incidência de 8,4% de deslocamento precoce de placenta em mulheres hipertensas durante a gestação (Gracia 2004).

No grupo de animais pesquisados, as éguas gestantes com laminite crônica mantiveram a média da pressão sistólica superior ao grupo de éguas controle, evidenciando a hipertensão, como resultado da enfermidade durante a gestação. Com incidências que variam entre 5 e 10 % em todo mundo, as síndromes hipertensivas em humanos associadas à gestação representam a principal causa de mortalidade materna em muitos países (Tedesco 2004). Em humanos a hipertensão arterial pode induzir insuficiência placentária e restrição do crescimento fetal, esse evento é caracterizado pela diminuição do fluxo sanguíneo da placenta e uma diminuição do aporte de oxigênio para a circulação fetal (Mari et al. 2007).

Neste trabalho foi observado menor peso placentário e identificadas inúmeras alterações histopatológicas e morfométricas nas placentas de éguas com laminite, dentre as quais se destacam a presença de focos de degeneração, infiltrado inflamatório em estroma e vilosidades, inúmeras áreas sem vilos, congestão, hemorragia no tecido estromal e diminuição da luz das artérias placentárias devido ao espessamento das paredes vasculares. A maior incidência de lesões de degeneração endotelial e diminuição da luz arterial (aumento relação parede/luz) em placentas no grupo de éguas gestantes com laminite crônica é semelhante a lesões encontradas em placentas de mulheres hipertensas, chamadas de aterosose. A aterosose em humanos engloba várias alterações microscópicas que podem estar associadas ou não: obliteração parcial vascular, espessamento da parede vascular, infiltração leucocitária na parede vascular, reação granulomatosa, presença de hialinização vascular, substituição da íntima por macrófagos e diminuição da luz dos vasos (Benirschke & Kaufmann 2002, Janthanaphan et al. 2006). Entretanto mais análises são necessárias para caracterizar essa mesma enfermidade em equinos.

Segundo Godoy-Matos (2005) a hipertensão arterial em humanos está relacionada com disfunção endotelial e maior incidência de aterosclerose. É sugerido que o déficit de oxigênio demonstra que a circulação placentária da paciente hipertensa está diminuída em um terço e confirma que a saturação de oxigênio nas artérias e veias umbilicais do feto de grávidas com pré-eclampsia está diminuída (Benirschke & Kaufmann 2000). O peso do potro e o peso da placenta de éguas com laminite crônica foi estatisticamente menor que os pesos observados no grupo controle. Esses dados associam-se ao fato de que a hipertensão materna provoca diminuição do fluxo sanguíneo placentário, com redução na transferência de nutrientes específicos como glicose e aminoácidos, resultando em baixo peso fetal e placentário em humanos (Wigglesworth et al. 1964, Karlsson et al. 1982, Kington et al. 1999, Rudge et al. 1999). Sugere-se que existe uma falta de nutrição adequada para o feto no final da gestação, refletindo em um menor tempo gestacional do grupo de éguas com laminite.

Entretanto todos os potros nascidos vivos deste grupo apresentavam-se clinicamente normais, corroborando com dados observados por Bain (2004), o qual demonstra que alterações que curse com diminuição do fluxo placentário podem estar associadas a diminuição no tempo gestacional, assim como os potros provenientes destas éguas podem ser prematuros, com alteração clínica incompatível com a vida, ou ainda podem nascer a termo com pouca ou nenhuma alteração.

O presente estudo demonstrou que a laminite crônica na gestação está relacionada ao desenvolvimento de quadros hipertensivos com repercussão direta no fluxo sanguíneo placentário caracterizado pelo aumento na frequência de lesões degenerativas e morfométricas na placenta. Esses fatores resultaram em potros com menor peso ao nascimento. Contudo mais estudos devem ser conduzidos para o entendimento dos quadros hipertensivos em éguas gestantes.

REFERÊNCIA

- Artico L.G., Madi J.M., Godoy A.E.G., Coelho C.P., Rombaldi J.L. & Artico, G.R. 2009. Alterações histopatológicas em placentas humanas relacionadas às síndromes hipertensivas. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 31(1):10-6.
- Bain F.T. 2004. Management of the foal from the mare with placentitis: A clinician's approach. *proceedings of the 50th annual convention of the american association of equine practitioners.* p.1204-1420.
- Benirschke K. & Kaufmann P. 2002. *Pathology of the human placenta.* 4a ed. New York: Springer.
- Boffi F.M. 2006. Metabolismos energéticos y ejercicio, p.3-12. In: Boffi F.M. (Ed.), *Fisiología del Ejercicio en Equinos.* Inter-Médica, Buenos Aires.
- Clarke L.L., Garner H.E. & Hatfield D. 1982. Plasma volume, electrolyte, and endocrine changes during onset of laminitis hypertension in horses. *Am J Vet Res.* 43(9):1551-5.
- Garner H.E., Hahn A.W., Salem C., Coffman J.R., Hutcheson D.P. & Johnson J.H. 1977. Cardiac output, left ventricular ejection rate, plasma volume, and heart rate changes in equine laminitis-hypertension. *Am J Vet Res.* 38(6):725-9.
- Godoy-Matos A.F. 2005. Síndrome metabólica. Atheneu, Rio de Janeiro, p.45-87.
- Gracia P.V., Lasso M. & Montufar-Rueda C. 2004. Perinatal outcome in women with severe chronic hypertension during the second half of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 85(2): 139-44.
- Janthanaphan M., Kor-Anantakul O. & Geater A. 2006. Placental weight and its ratio to birth weight in normal pregnancy at Songkhlanagarind Hospital. *J Med Assoc Thai.* 89(2):130-7.
- Karlsson K., Ljungblad U. & Lundgren Y. 1982. Blood flow of the reproductive system in renal hypertensive rats during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 142:1039-44.
- Kingdom J.C. & Kaufmann P. 1999. Oxygen and placental vascular development. *Adv Exp Med Biol.* 474:259-75.
- Lins L.A. 2011. Estudo histopatológico da placenta na égua: Relação com o metabolismo neonatal e achados da gestação. Dissertação de Mestrado em Medicina Veterinária. Faculdade de Veterinária. Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, RS, p. 8 – 20.
- Mari G. & Hanif F. 2007. Intrauterine growth restriction: how to manage and when to deliver. *Clin Obstet Gynecol.* 50:497-509.
- Maynard S.E., Venkatesh S., Thadhani R. & Karumanchi S.A. 2005. Soluble Fms-like tyrosine kinase 1 and endothelial dysfunction in the pathogenesis of pre eclampsia. *Pediatr Res.* 57 :1-7.
- Nagel C., Erber R., Bergmaier C., Wulf M., Aurich J. , Möstl E. & Aurich C. 2012. Cortisol and progesterin release, heart rate and heart rate variability in the pregnant and postpartum mare, fetus and newborn foal. *Theriog.* 78(4): 759-767.
- Obel N. 1948. *Studies on the histopathology of acute laminitis.* Stockholm: Veterinary Stockholm, p. 1-50.
- Pereira M.G. 1995. *Epidemiologia: teoria e prática.* Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 583p.

- Roberts J.M. & Hubel C.A. 2009. The two stage model of pre eclampsia: variations on the theme. *Placenta* 30:32-7.
- Rudge M.V.C, Gomes C.M.M. & Calderon I.M.P. 1999. Study of the evolution of the placenta and fetal pancreas in the pathophysiology of intrauterine growth retardation due to restricted maternal diet. *Med J.* 117:49-56.
- Rugh K.S., Garner H.S., Sprouse R.F. & Hatfield, D.G. 1987. Left ventricular hypertrophy in chronically hypertensive ponies. *Lab Anim Sci.* 37(3):335-8.
- Schlafer D. 2004. Postmortem examination of the equine placenta, fetus, and neonate: Methods and interpretation of findings. *Proceedings of the American Association of Equine Practitioners.* 50:144-161.
- Tedesco R.P., Parpinelli M.A., Amaral E.S., Castro F.G.& Cecatti J.G. 2004. Hipertensão arterial crônica na gestação: consenso e controvérsias. *Ver cien. Med.* 13(2):161-171.
- Wigglesworth J.S.1964. Experimental growth retardation in foetal rat. *J Pathol Bacteriol* 88:1-13.

CONCLUSÕES

Os efeitos deletérios da laminite crônica na gestação de éguas é um tema ainda pouco explorado na clínica de equinos porém trata-se de um problema de grande importância nos criatórios de cavalos Puro Sangue Inglês. O presente estudo demonstrou que a laminite crônica na gestação está relacionada ao desenvolvimento de quadros hipertensivos com repercussão direta no fluxo sanguíneo placentário caracterizado pelo aumento na frequência de lesões degenerativas e morfométricas na placenta. Esses fatores resultaram em potros com menor peso ao nascimento. Contudo mais estudos devem ser conduzidos para o entendimento dos quadros hipertensivos em éguas gestantes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALEXANDER,S.L.; IRVINE,C.H.G.; DONALD,R.A.** Dynamics of the regulation of the hypothalamo pituitary adrenal (HPA) axis determined using a nonsurgical method for collecting pituitary venous blood from horses. *Frontiers in Neuroendocrinology* 17,150p. 1996.
- Allen, W.R.** Feto maternal interactions and influences during equine pregnancy. *Journals of Reproduction and Fertility*, 121: 513-527, 2001.
- ALMEIDA, F.Q.; SILVA, V.P. R.** Progresso científico em equideocultura na 1ª década do século XXI. *Bras. Zootec.*, v.39, p.119-129, 2010.
- ARTICO, L.G.; MADI, J.M.; GODOY, A.E.G.; COELHO, C.P.; ROMBALDI, J.L.; ARTICO, G.R.** Alterações histopatológicas em placentas humanas relacionadas às síndromes hipertensivas. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 31(1):10-6, 2009.
- BAIN, F.T.** Management of the foal from the mare with placentitis: A clinician's approach. proceedings of the 50th annual convention of the american association of equine practitioners. p.1204-1420, 2004.
- BATHE, A.P.** The corticosterid laminitis: story 3. The clinician`s viewpoint. *Equine Vet J*; 39(1)12-13, 2007.
- BAXTER, G.M.** Review of Support Limb Laminitis in Horses. Proceedings of the Annual Convention of the AAEP - San Diego, CA, USA, 2008.
- BEAGLEY, J.C.; WHITMAN, K.J.; BAPTISTE, K.E.; SCHERZER, J.** Physiology and treatment of retained fetal membranes in cattle (Review). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.24, p.261–268, 2010.
- BELKNAP, J.K.** Treatment of the Acute Laminitis Case In: North American Veterinary Conference (Eds). Publisher: NAVC (www.tnavc.org). Internet Publisher: International Veterinary Information Service, Ithaca NY (www.ivis.org), Acesso em: 11 de julho de 2012.
- BELKNAP, J.K.** Ischemia-related genes are not expressed in the evelopmental stage of Black Walnut extract induced laminitis. *Equine vet.J.* 38, 2006.
- BELKNAP, J.K.** Treatment of the Chronic Laminitis Case. Proceedings of The North American Veterinary Conference, 20: 78-80, 2006.
- BELKNAP, J.K.; BLACK, S.** Review of the Pathophysiology of the Developmental Stages of Equine Laminitis. Proceedings of the Annual Convention of the AAEP- Seattle, Washington, USA , 2005.

BELKNAP, L.L.; GIGUERE, S.; PETTIGREW, A.; POLLIT, C.C. Lamellar pro inflammatory cytokine expression patterns in laminitis at the development stage at the onset of lameness: innate versus adaptive immune response. *Equine Vet J.* 39(1):42-47, 2007.

BENIRSCHKE, K. & KAUFMANN, P. Pathology of the human placenta. 4a ed. New York: Springer; 2000.

BOTTOMS, G. D.; ROSEAL, E. F.; RAUSCH, F. D.; AKINS, E. L. Circadian variation in plasma cortisol and corticosterone in pigs and mares. *American Journal of Veterinary Research.* V 33(4), P.785 – 789, 1972.

CASTELIJNS, H. Herreraje em el caballo enfosado. *Ver Equest.* (247):16-18, 2003.

CASTILLO, A.V. Ritmo ultradiano de algunos parâmetros hematológicos en caballos atléticos y de trabajo no atlético en el municipio de Veracruz. Tese de Doutorado. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Universidade Veracruzana, 2006.

CHERMONT, V. Aposta internacional do Brasil. Disponível em <sportv.globo.com/.../2011/.../turfe-aposta-internacional-do-brasil.htm> Acesso em 27 de agosto de 2011.

CORLEY, K.T.T. Monitoring and treating haemodynamic disturbances in critically ill neonatal foals. Part 2: assessment and treatment. *Equine Veterinary Education*, v. 14, n.6, p. 328-336, 2002.

CORRÊA, R.R.; GILIO, D.B.; CAVELLANI, C.L.; PASCHOINI, M.C.; OLIVEIRA, F.A.; PERES, L.C. Placental morphometrical and histopathology changes in the different clinical presentations of hypertensive syndromes in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 277(3):201-6, 2008.

COSTA, S. H. M.; RAMOS, J. G. L.; VETTORI, D. V.; VALÉRIO, E. G. Hipertensão crônica e complicações na gravidez. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul*, Ano XIV, n. 5, p. 44-47, 2005.

CUDD, T.A.; LEBLANC, M.; SILVER, M.; NORMAN, W.; MADISON, J.; KELLER WOOD, C.E. Ontogeny and ultradian rhythms of adrenocorticotropin and cortisol in the late gestation fetal horse. *J Endocrinol* 144. 271 – 283, 1995.

DAUNT, D.A. Supportive therapy in the anesthetized horse. *Vet Clin North Am Equine Pract*, v.6, n.3, p.557-574, 1990.

DIAS, B.R.; PIOVESANA, A.M.S.G.; MONTENEGRO, M.A.; GUERREIRO, M.M. Desenvolvimento neuropsicomotor de lactentes filhos de mães que apresentaram hipertensão arterial na gestação. *Arq Neuropsiquiatr*; 63(3-A):632-636, 2005.

ESTELLER-VICO, A.; LIU, I.K.; BROSAN, R.J.; STEFFEY, E.P. Uterine vascular elastosis and its effect on uterine blood flow in cyclic mares. *Anim Reprod Sci*, v.121, suppl.1-2, p.87-88, 2010.

FAO, 2008. Food and Agriculture Organization - FAO. United Nations. Disponível em: <<http://faostat.fao.org/site/573/DesktopDefault.aspx?PageID=573#ancor>> Acesso em 10 de setembro de 2011.

FITZHERBERT, A. Boke of husbandry. London: Thomas Berthelet. 1548

FRANK, N. Endocrinopathic Laminitis, Obesity-Associated laminitis, and pasture Associated Laminitis. *AAEP Proceedings Vol.54* 2008.

Franklin, R.P. Identification and treatment of the high-risk foal. *In: Proceedings of the 53th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners, 2011, Orlando, FL. Lexington, KY: AAEP. pp. 320-328, 2007.*

GARNER, H. E.; COFFMAN, J. R.; HAHN, A. W. Et al. Arterial pressure, cardiac output, plasma volume and L-lactate changes in equine laminitis. *Physiologist*, v. 18, p. 224-229, 1975.

GRANGER, J.P.; ALEXANDER, B.T.; LLINAS, M.T.; BENNETT, W.A.; KHALIL, R.A. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Hypertension. V:38 P.718-22, 2001*

GRAVES, E.; HAROLD C. Thyroid Function in Horses with Peripheral Cushing's Syndrome *Proceedings of the Annual Convention of the AAEP, 2002.*

GUYTON, A. C.& HALL, J. E. Tratado de Fisiologia Médica. 10ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara. cap.68., p.736,737, 2002.

HEYMERING, H.W. A historical perspective of laminitis. *Vet Clin Equine v.26, 1–11, 2010.*

HOFFSIS, G. & MURDICK, P. The plasma concentrations of corticosteroids in normal and diseased horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association, 157:1590-1594, 1970.*

HONG, C.B.; DONAHUE, J.M.; GILES Jr., R.C.; PETRITES-MURPHY, M.B.; POONACHA, K.B.; ROBERTS, A.W.; SMITH, B.J.; TRAMONTIN, R.R.; TUTTLE, P.A.; SWERCZEK, T.W. Etiology and pathology of equine placentitis. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation, v.5, p.56-63, 1993.*

HOOD, D.M.; AMOSS, M.S.; GREMMEL, S.M.; HIGTOWER, D. Heparin as a preventative for equine laminitis. *In: Equine endotoxemia laminitis symposium, Lexington. p 146 – 9, 1980.*

IBGE, INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA -IBGE.
Produção da pecuária municipal. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/>
Acesso em 05 de agosto de 2011.

IMBELLONI, L.E.; BEATO, L.; TOLENTINO, A.P.; SOUZA, D.D.; CORDEIRO, J.A.
Monitores automáticos de pressão arterial: avaliação de três modelos em voluntárias. Rev Bras Anesthesiol. V.54(1):43-52, 2004.

JANSSON, T.; POWELL, T.L. Human placental transport in altered fetal growth: does the placenta function as a nutrient sensor? A review. Placenta, v27, p.91-97, 2006.

JANTHANAPHAN, M.; KOR-ANANTAKUL, O.; GEATER, A. Placental weight and its ratio to birth weight in normal pregnancy at Songkhlanagarind Hospital. J Med Assoc Thai. 89(2):130-7, 2006

JENKIN, G.; YOUNG, I.R. Mechanisms responsible for parturition; the use of experimental models. Animal Reproduction Science. V. 82-83, p. 567 – 581, 2004.

JOHNSON, J. H.; GARNER, H. E.; HUTCHESON, D. P. Ultrasonic measurement of arterial blood pressure in conditioned thoroughbreds. Equine Veterinary Journal, v.8, n.2, p.55-57, 1976.

JOHNSON, P. J. et al. Endocrinopathic. Laminitis in the Horse. Clinical Techniques Equine Practice, v.3, p.45-56, 2004.

KANE, E. In search of the laminitic pathway. DVM New ,2005.

KARLSSON, K.; LJUNGBLAD, U.; LUNDGREN, Y. Blood flow of the reproductive system in renal hypertensive rats during pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 142:1039-44, 1982.

KINGDOM, J.C.; KAUFMANN, P. Oxygen and placental vascular development. Adv Exp Med Biol; 474:259-75, 1999.

KNOTTENBELT, D.; HOLDSTOCK, N.; MADIGAN, J. Equine Neonatal Medicine and Surgery. Saunders:Filadélfia, 368p. 2004.

KOVO, M.; SAGI, Y.; LAMPL, Y.; GOLAN, A. Simultaneous Bilateral Bell's Palsy during Pregnancy. The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine; 22(12): 1211-1213, 2009.

KRONFELD, D.S.; TREIBER, K.H.; HESS, T.M.; SPLAN, R.K.; BYRD, B.M.; STANIER, W.B.; WHITE, N.W. Metabolic syndrome in healthy ponies facilitates nutritional countermeasures against pasture laminitis. J Nutr; 136:2090S-2093S, 2006.

LIMA, A.S.; SHIROTA, R.; BARROS, G.S.C. Estudo do complexo do agronegócio cavalo. Relatório final. Universidade de São Paulo 2006.

LINS, L.A. Estudo histopatológico da placenta na égua: Relação com o metabolismo neonatal e achados da gestação. Dissertação de Mestrado em Medicina Veterinária. Faculdade de Veterinária. Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, RS, p. 8 – 20, 2011.

MACEK, R. Puro Sangue Inglês. Disponível em <
<http://www.mundoequestre.com.br/puro-sangue-ingles-2/>>. Acesso em 05 de junho de 2012.

MAJUMDAR, S.; DASGUPTA, H.; BHATTACHARYA, K.; BHATTACHARYA, A. A study of placenta in normal and hypertensive pregnancies. *J Anat Soc India*. 54(2)19, 2005.

MAJUMDAR, S.; DASGUPTA, H.; BHATTACHARYA, K.; BHATTACHARYA, A.A. Study of placenta in normal and hypertensive pregnancies. *J Anat Soc India*. V.54(2)1-9, 2005.

MALBIE, N. A plaine and easie way to remedy a horse that is foundered in his feete. London: T Pur foote; 1576.

MARCONI, A.M.; PAOLINI, C.L.; STRAMARE, L.; CETIN, I.; FENNESSEY, P.V.; PARDI, G.; BATTAGLIA, F.C. Steady State Maternal-Fetal Leucine Enrichments in Normal and Intrauterine Growth-Restricted Pregnancies. *Pediatric Research*, v.46, 114–119, 1999.

MARI, G. & HANIF, F. Intrauterine growth restriction: how to manage and when to deliver. *Clin Obstet Gynecol*. 50:497-509, 2007.

MAROSKE, H. Mitos e teorias: Como puede una alimentacion incorrecta provocar laminitis. *Manejo alimnetario del caballo enfosado*. *El Herrador* 130: 32-40, 2008

MERL. Pain causes increased concentrations of glucocorticoid metabolites in horses feces. *Journal of equines vet science*. V 20, n 9, p 586 – 590 , 2000.

MILLS,P.C.; KRAMER,H.; AUER,D.E. Stress response to chronic inflammation in The horse. *Equine Veterinary Journal* 6, 483 – 486, 1997.

MORRESEY, P.R. Prenatal and perinatal indicators of neonatal viability. *Clin Tech Equine Pract*, 4:238-249, 2005.

MOYER, W.; SCHUMACHER J., SCHUMACHER,J. Are Drugs Effective Treatment for Horses With Acute Laminitis? Proceedings of the Annual Convention of the AAEP - San Diego, CA, USA, 2008.

MOYER, W.; SCHUMACHER, J.; SCHUMACHER, J. Chronic Laminitis: Considerations for the Owner and Prevention of Misunderstandings. Proceedings of the Annual Convention of the AAEP, 46:59-61, 2000.

NAGEL, C.; ERBER, R.; BERGMAIER, C.; WULF, M.; AURICH, J.; MÖSTL, E.; AURICH, C. Cortisol and progesterin release, heart rate and heart rate variability in the

pregnant and postpartum mare, fetus and newborn foal. *Theriog.* 78(4): 759-767, 2012.

NOGUEIRA, C.E.W. & LINS, L.A. Neonatologia Pediatria Equina. 1ª Ed, Editora e Gráfica Universitaria – Ufpel, Pelotas, 2010.

O'GRADY, S. A Practitioner's Approach To Treating Laminitis. Presented at the 2002 Internal Medicine Forum - Dallas, Texas. 2002

O'GRADY, S. Realignment of P3 - the basis for treating chronic laminitis. *Equine Veterinary Education*, 8: 272-276, 2006.

O'GRADY, S.E. Acute and Chronic Laminitis: an Overview. In: *American Farriers Journal*, p:16-20, 2007.

ORTIZ, R.D. & SATUÉ, K. Serum cortisol concentrations in spanish purebred mares during pregnancy. Proceedings of the Annual Meeting of the Italian Association of Equine Veterinarians, Bologna, Italy, 2007

PARRY, B. W. Prognostic evaluation of equine colic cases. Abominal Disease in equine practice. The compedium collection. New Jersey: Veterinary Learning Systems Co. p.34-36. 1994..

PASCOAL, I.F. Hipertensão e gravidez. *Revista Brasileira Hhipertens*, 2002. Disponível em: <<http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/93/hipertensaogravidez.pdf>> Acesso em 10 de março de 2012.

POLLIT, C.C. Equine Laminitis: a revised pathophysiology. *Proceedings AAEP*; 45:188-192, 1999.

POLLITT, C.C. Update on the pathophysiology of laminitis. 10th Geneva Congress of Equine Medicine and Surgery, Geneva, 11-13, 2007.

RAMOS, J.G.; MARTINS-COSTA, S.; EDELWEISS, M.I.; COSTA, C.A. Placental bed lesions and infant birth weight in hypertensive pregnant women. *Bras J Med Biol Res.* 28(4):447-55, 1995.

RAY, J.G.; BURROWS, R.F.; BURROWS, E.A. Master outcome study of hypertension in pregnancy. *Early Hum Dev.* 64: 129-143, 2001.

REDLINE, R. W. Villitis of unknown etiology: noninfectious chronic villitis in the placenta. *Human Pathology.* V 38 (10), P. 1439–1446, 2007.

RUDGE, M.V.C.; GOMES, C.M.M.; CALDERON, I.M.P. Study of the evolution of the placenta and fetal pancreas in the pathophysiology of intrauterine growth retardation due to restricted maternal diet. *Med J.* 117:49-56, 1999.

RUSHEN, J.; DE PASSILLÉ, A.M.B.; MUNKSGAARD, L. Fear of people by cows and effects on milk yield, behavior, and heart rate at milking. *Journal of Dairy Science*, v.82, n.4, p.720-727, 1999.

SCHLAFER, D. Postmortem examination of the equine placenta, fetus, and neonate: Methods and interpretation of findings. *Proceedings of the American Association of Equine Practitioners*, v.50, p.144-161, 2004.

SCHMIDT, A.; PAZIN-FILHO, A.; MACIEL, B.C. Medida indireta da pressão arterial sistêmica. *Medicina*, Ribeirão Preto, 37: 240-245, 2004.

SOLOMON, C.G. The epidemiology of polycystic ovary syndrome. Prevalence and associated disease risks. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 28(2):247-6, 1999.

SPEIRS, V.C. O sistema cardiovascular. In: _____, Exame clínico de equinos. Porto Alegre: Aetmed, p. 183-206, 1999.

SPINOSA, H.S. et al. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 646p. 1999.

STASHAK, T. S. Relação entre conformação e claudicação. Claudicação em Equinos segundo Adams, Editora Roca, 5ª edição, São Paulo, SP, p. 73 – 100, 2006.

TEDESCO R.P., PARPINELLI M.A., AMARAL E.S., CASTRO F.G., CECATTI J.G. Hipertensão arterial crônica na gestação: consenso e controvérsias. *Ver cien. Med*. 13(2):161-171, 2004.

TEDESCO, R.P.; PARPINELLI, M.A.; AMARAL, E.S.; CASTRO, F.G.; CECATTI, J.G. Hipertensão arterial crônica na gestação: consenso e controvérsias. *Ver cien. Med*. 13(2):161-171, 2004.

TEIXEIRA, P.P.; MEIRINHOS, M.L.G.; PÁDUA J. T.; VIEIRA D. Variações cíclicas do cortisol, triiodotironina (t3) e Tiroxina (t4) no periparto de éguas da raça quarto de milha. *Ciência Animal Brasileira*, v. 9, n. 2, p. 263-271, 2008.

TERRY, R.L.; MCDONNELL, S.M.; VAN, A.; SOMA, R.L.; LIU, Y.; UBOH, C.E.; MOATE, P.J.; DRIESSEN, B. Pharmacokinetics And Pharmacodynamics of Gabapentin In Horses: A Potentially Useful Analgesic Agent for the Treatment of Laminitis. *V. 30 (2)*, 2010.

TILEY, H.A.; GEOR, R.J.; CUTCHEON, J.M. Effects of dexametasone on glucose dynamics and insulin sensivity in healthy hosres. *Am J Vet Res*; 68(7):753-759, 2007.

WAGNER, I. P.; HOOD, D. Cause of Air Lines Associated with Acute and Chronic Laminitis. *Proceedings of the Annual Convention of the AAEP*, 1997.

WHITE II, N. A. The equine acute abdomen. Pensilvania: Lea & Febiger. p.144-145; 160-161. 1990.

WIGGLESWORTH, J.S. Experimental growth retardation in foetal rat. J Pathol Bacteriol. 88:1-13, 1964.

WILSHER, S.; ALLEN, W.R. The effects of maternal age and parity on placental and fetal development in the mare. Equine Veterinary Journal v.35 n.5, p.476– 483, 2003

ZERO HORA. Com quase metade do plantel brasileiro, Bagé se destaca na criação de cavalos puro-sangue. Disponível em <http://zerohora.clicrbs.com.br/rs/economia/noticia/2011/12/com-quase-metade-do-plantel-brasileiro-bage-se-destaca-na-criacao-de-cavalos-puro-sangue-3598525.html>>. Acesso em: 15 de outubro de 2012.