UNILAVRAS
Centro Universitário de Lavras
www.unilavras.edu.br

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE LAVRAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

OS BIOMARCADORES PODEM AUXILIAR NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DE SEPSE NEONATAL EM EQUINOS? – REVISÃO SISTEMÁTICA

MARIA EUGÊNIA BORTONE VIOTTI BERNARDES

LAVRAS-MG
2023

UNILAVRAS
Centro Universitário de Lavras
www.unilavras.edu.br

MARIA EUGÊNIA BORTONE VIOTTI BERNARDES

OS BIOMARCADORES PODEM AUXILIAR NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DE SEPSE NEONATAL EM EQUINOS? – REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro Universitário de Lavras, como parte das exigências do curso de graduação em Medicina Veterinária.

PROFESSOR

Dr. Matheus Camargos de Britto Rosa

LAVRAS-MG
2023

Ficha Catalográfica preparada pelo Setor de Processamento Técnico
da Biblioteca Central do UNILAVRAS

B522b

Bernardes, Maria Eugênia Bortone Viotti.
Os biomarcadores podem auxiliar no diagnóstico precoce de sepse neonatal em equinos? Revisão sistemática / Maria Eugênia Bortone Viotti Bernardes. – Lavras: Unilavras, 2023.

32f.:il.

Portfólio acadêmico (Graduação em Medicina Veterinária) – Unilavras, Lavras, 2023.

Orientador: Prof. Matheus Camargos de Britto Rosa.

1. Potros. 2. Sepse. 3. Biomarcadores. I. Rosa, Matheus Camargos de Britto. (Orient.). II. Título.

UNILAVRAS
Centro Universitário de Lavras
www.unilavras.edu.br

MARIA EUGÊNIA BORTONE VIOTTI BERNARDES

OS BIOMARCADORES PODEM AUXILIAR NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DE SEPSE NEONATAL EM EQUINOS?

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro Universitário de Lavras, como parte das exigências do curso de graduação em Medicina Veterinária.

Aprovado em ___/___/___

PROFESSOR

Dr. Matheus Camargos de Britto Rosa

LAVRAS-MG
2023

Dedico esse portfólio aos meus pais, Eugênio e Yolanda (*in memorian*), aos meus irmãos Rodrigo e Ricardo, minha madrinha Ana Maria e tia Altar (*in memorian*), que me apoiaram incondicionalmente.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço à Deus que fez com que meus objetivos fossem alcançados em todos esses anos, por ter me iluminado e guiado meus passos até aqui, me permitindo ter saúde e determinação para não desanimar.

Aos meus familiares, que compreenderam e me incentivaram nos momentos mais dolorosos de ausência ao me mudar de cidade, em especial ao meu pai Eugênio, que é a pessoa que eu mais admiro nessa vida, minha força, inspiração, cuidado e amor. À minha mãe, Yolanda (*in memorian*), que já não se encontra mais neste plano, mas sempre se fazendo presente em mim. Aos meus irmãos, Rodrigo e Ricardo, que sempre me apoiaram e estiveram comigo desde pequena. À minha madrinha Ana Maria e tia Altair (*in memorian*) que contribuíram com a oportunidade de estudar e me formar.

Aos meus colegas e amigos de graduação, que tiveram grande importância na minha caminhada até aqui, onde tivemos muitos aprendizados juntos, enfrentamos momentos difíceis, mas também tivemos momentos de muita alegria.

Agradeço à todos os professores que tiveram importância ímpar na minha graduação, pelos aprendizados e conselhos. Em especial ao meu orientador e professor Matheus, por todo apoio, incentivo, oportunidades e por acreditar em mim durante esses anos. À equipe do Haras Luekim pela confiança e tantos ensinamentos, em especial às minhas mentoras Sarah, Ana Luiza, Marcella, Mariana e Marina, por tantas oportunidades, confiança e amizade.

Aos animais que passaram por mim, eterna gratidão por fazerem com que eu confiasse cada vez mais na minha capacidade e por todo amor e cuidado transmitido. Obrigada por contribuírem com a minha formação.

“Faça o teu melhor na condição
que você tem, enquanto você não
tem condições melhores, para
fazer melhor ainda”
(Mario Sergio Cortella)

LISTAS DE SIGLAS

MG - Minas Gerais

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Farmácia 14
Figura 2: Tronco de contenção 15
Figura 3: Piquete maternidade..... 16
Figura 4: Pista de treinamento..... 17
Figura 5: Tronco de gelo..... 18

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Artigos selecionados e excluídos..... 23
Tabela 2 – Pontuação dos artigos..... 25

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO..... 9
2 DESCRIÇÃO DO ESTÁGIO..... 11
3 ARTIGO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA..... 19
4 CONCLUSÃO..... 33

1 INTRODUÇÃO

Em 2018 concluí o ensino médio no Colégio Franciscano Santo Inácio em Baependi – Minas Gerais, cidade onde nasci, e em 2019 fui aprovada no curso de Medicina Veterinária no Centro Universitário de Lavras – Minas Gerais.

Me mudei para Lavras para iniciar a graduação que sempre sonhei. Desde pequena sempre tive carinho, zelo e respeito pelos animais. Entrei para o GEPA – Grupo de Estudos em Pequenos Animais e HIPPUS - Grupo de Estudos em Clínica, Cirurgia e Produção de Equídeos, para me aprofundar nos assuntos de ambas as espécies e finalmente decidir qual seria a área que eu gostaria de trabalhar. No HIPPUS, fiz parte de vários cargos da diretoria, incluindo coordenadora geral, o que me possibilitou crescer tanto pessoalmente como profissionalmente.

Durante todos os anos da graduação fui atrás de vários estágios, congressos, cursos, palestras e mesas redondas, que possibilitaram meu desenvolvimento pessoal e acadêmico. Conheci inúmeras pessoas que fizeram parte e contribuíram com essa trajetória. Nessa caminhada, foi onde me vi atuando como Médica Veterinária, podendo ver de perto todo o intensivismo com os equinos e me apaixonando ainda mais por eles.

Ainda na graduação, sendo mais específica, no nono período, iniciei meu aprimoramento profissional no Haras Luekim, no interior do Rio de Janeiro, com a mentoria da Médica Veterinária Sarah, profissional que me acolheu e me deu essa grande oportunidade. Com ela, pude aprender a não ser somente uma profissional, mas principalmente um ser humano melhor. O aprimoramento profissional é uma oportunidade de aprendizagem única e aonde sei que irei evoluir como Médica Veterinária em muitos aspectos, sendo um ponto de partida para a vida profissional a seguir.

O objetivo geral do estágio foi me capacitar e exercitar o que tinha sido aprendido em teoria nas salas de aula.

A importância dessa vivência se dá pela somatória de experiências adquiridas ao decorrer do curso, experiências interpessoais e teóricas-práticas voltadas aos equinos.

2 DESCRIÇÃO DO ESTÁGIO

A vivência foi realizada em um haras localizado em Paraíba do Sul – RJ, durante estágio obrigatório, acompanhando toda a rotina clínica, cirúrgica e reprodutiva do local. Foi possível acompanhar as consultas ortopédicas, exames de ultrassonografia, radiografia, acompanhamento gestacional, primeiros cuidados com os neonatos, manejo dos animais de pista, dentre outras atividades.

Figura 1: Farmácia Veterinária.

Fonte: Do autor, 2023.

Nesta imagem é observado a farmácia, com medicações emergenciais e diárias.

Figura 2: Tronco de contenção.

Fonte: Do autor, 2023.

Essa imagem mostra o bloco de contenção dos animais, onde é feita todas as medicações necessárias, acompanhamento gestacional das éguas e o manejo reprodutivo dos animais.

Figura 3: Piquete maternidade.

Fonte: Do autor, 2023.

Nesta imagem é mostrado um dos piquetes maternidade, onde as éguas são transferidas para eles a partir do 10º mês de gestação para acompanhamento diário até o momento do parto.

Figura 4: Pista principal.

Fonte: Do autor, 2023.

Observa-se nessa imagem a pista principal do haras, onde os animais são treinados diariamente.

Figura 5: Tronco de gelo.

Fonte: Do autor, 2023.

Após o treinamento dos animais atletas, eles são colocados nesse tronco, para realização da crioterapia, que age por meio da vasoconstrição e vasodilatação, aumentando a circulação e auxiliando a chegada de células anti-inflamatórias, acelerando a recuperação e reabilitação, além de aliviar a dor, devido a analgesia provocada pelo gelo.

3 ARTIGO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

OS BIOMARCADORES PODEM AUXILIAR NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DE SEPSE NEONATAL EM EQUINOS? – REVISÃO SISTEMÁTICA

CAN BIOMARKERS HELP IN THE EARLY DIAGNOSIS OF NEONATAL SEPSIS IN HORSES?

Maria Eugênia Bortone Viotti Bernardes[1]

[1]Estudante de Medicina Veterinária, Lavras-MG, Brasil

RESUMO

A sepse neonatal é uma das principais causas de morte em potros nas primeiras semanas de vida e possui como fatores ocorrências pré-natais e pós-natais. Os sinais clínicos são inespecíficos e variam de acordo com o sistema imune do animal, os órgãos e sistemas acometidos e a gravidade da infecção. O tratamento é feito com base nesses sinais e de suporte, incluindo antibioticoterapia e fluidoterapia. O diagnóstico precoce é de extrema importância e é feito com base na hemocultura, considerada padrão ouro. Alguns estudos estão sugerindo a utilização de biomarcadores para auxílio de diagnóstico e prognóstico da enfermidade, porém ainda são escassos os estudos nessa área. Sendo assim, o objetivo da presente pesquisa foi investigar se esses biomarcadores são eficientes e sugestivos para diagnóstico da sepse neonatal por meio da revisão sistemática. Através dos resultados obtidos é possível concluir que alguns dos biomarcadores testados estão associados à sepse.

Palavras-chave: Potros. Sepse. Biomarcadores

ABSTRACT

Neonatal sepsis is one of the main causes of death in foals in the first weeks of life and has prenatal and postnatal occurrences as factors. Clinical signs are nonspecific and vary according to the animal's immune system, the affected organs and systems, and the severity of the infection. Treatment is based on these signs and support, including antibiotic therapy and fluid therapy. Early diagnosis is extremely important and is based on blood culture, which is considered the gold standard. Some studies are indicating the use of biomarkers to aid in the diagnosis and prognosis of the disease, but studies in this area are still scarce. Therefore, the objective of this research is to investigate whether these biomarkers are efficient and suggestive for the diagnosis of neonatal sepsis through a systematic review. Based on the results obtained, it is possible to conclude that some of the tested biomarkers are associated with sepsis.

Keywords: Foals. Sepsis. Biomarkers.

Introdução

A sepse é caracterizada por inflamações sistêmicas causadas por agentes infecciosos que levam à síndrome da resposta inflamatória (SIRS), sendo as bactérias as mais envolvidas. Um terço das mortes em potros durante o período neonatal, incluindo abortos, natimortos e potros que vêm a óbito com menos de 1 dia de vida, ocorrem devido a infecções feto-placentárias (BARTON, 2006), visto que a maturação e desenvolvimento fetal, bem como o suprimento das necessidades nutricionais, metabólicas e endócrinas dependem do ambiente intrauterino ao qual ele esteve inserido (ROSSDALE, 2004). Qualquer deficiência na função e na estrutura placentária pode refletir em déficit no crescimento e maturidade fetal, além de danos na vida pós-natal (WHITWELL, 1980).

O desenvolvimento de sepse neonatal é uma consequência comum da placentite (SANCHEZ, 2005), podendo ser inicialmente sutil a resposta clínica frente a um quadro septicêmico. Essa resposta inicial pode apresentar sinais inespecíficos como hipomotilidade, aumento dos períodos de decúbito, incapacidade de seguir a égua, diminuição da frequência de amamentação e falha no ganho de peso. À medida que a resposta inflamatória à infecção se intensifica, outros sinais de doença sistêmica aparecem, incluindo taquicardia, taquipneia, hipotermia, hiperemia das mucosas, hemorragias, petéquias e edema geral (BARTON, 2008).

Os potros estão particularmente sob risco de adquirir sepse, devido a incapacidade de absorver anticorpos através da placenta, estando na dependência das imunoglobulinas colostrais para adquirir imunidade (HAGGETT, 2014). A falha na transferência de imunidade passiva é considerada o maior risco para o desenvolvimento de septicemia, onfaloflebites, artrite séptica e outras doenças infecciosas, e deve ser suspeitada em potros que demonstram algum sinal consistente com essas doenças (SELLON, 2006).

Os antibióticos de amplo espectro são os de escolha para o tratamento inicial da septicemia uma vez que é inviável aguardar o resultado da cultura e antibiograma para iniciar o tratamento. Os medicamentos mais utilizados são penicilina ou ampicilina em associação com um aminoglicosídeo (amicacina ou gentamicina) ou com as cefalosporinas de última geração (HAGGETT, 2014).

No que tange aos diagnósticos, muitas vezes eles acontecem tardiamente, devido a incapacidade de realização de exames mais precisos e imediatos. No entanto, alguns biomarcadores têm sido utilizados para fins diagnósticos, uma vez que há sensibilidade baixa das culturas microbianas.

Nesse sentido, as revisões sistemáticas fornecem evidências consistentes para dar suporte a questões relacionadas à saúde e são ferramentas essenciais na tomada de decisões profissionais (ANDRADE et al., 2014; SILVA et al., 2014). Desta forma, a presente revisão sistemática teve como objetivo investigar se os biomarcadores realmente têm eficácia no diagnóstico de sepse neonatal em equinos.

Material e método

Foi conduzida uma pesquisa eletrônica em fevereiro de 2023 nas bases de dados Pubmed, Science Direct e Bireme, utilizando o indicador boleano “and” com as seguintes palavras-chave: “*foals”, “sepsis” e “biomarkers”*, usando as seguintes combinações: “*Foals*” *and* “*Sepsis*” *and* “*Biomarkes*”. Foram selecionados todos os estudos em que foram citados a utilização de biomarcadores para diagnóstico da afecção. A partir da busca inicial foram verificados os títulos e resumos dos artigos das bases de dados consultadas. Não houve restrição pelo idioma, raça, datas das publicações. Foram excluídas as revisões de literatura.

Todos os artigos foram classificados com a pontuação variando de 0 a 2 de acordo com os itens descritos a seguir:

Para o número de animais foi estabelecido que os artigos que relataram seis ou mais animais receberam pontuação com valor 2, aqueles que relataram menos do que 6 animais receberam valor 1 e os que não especificaram esta variável receberam valor 0. Para o critério de associação de biomarcadores no tratamento da sepse foram classificados com pontuação 2, artigos que relataram que não houve utilização de biomarcador no tratamento para a sepse, pontuação 1. Os artigos em que houve a utilização de biomarcadores e melhora do prognóstico receberam nota 2, sem melhora do prognóstico nota 1.

Por fim todos os artigos tiveram sua pontuação somada, indicando uma classificação de qualidade e confiabilidade dos estudos incluídos nesta revisão sistemática (Tabela 2).

Por meio da busca na literatura, combinando as palavras-chave nas diferentes bases de dados, foram encontrados 176 referências, sendo que 164 foram excluídas e 12 foram selecionadas de acordo com os critérios de inclusão estabelecidos (Figura 1).

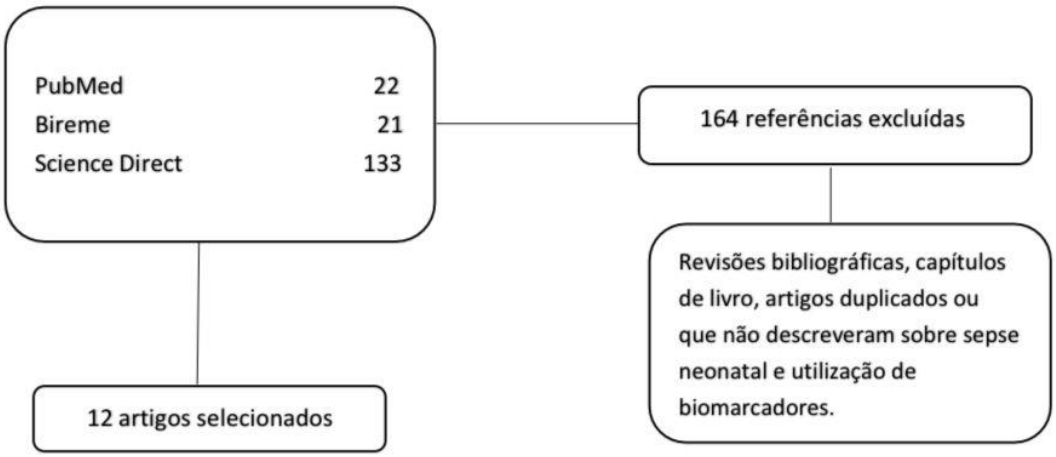

Figura 1. Seleção dos artigos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos.

Na tabela 1 são apresentados detalhes relacionados aos 12 artigos científicos selecionados e na tabela 2 a pontuação dos trabalhos de acordo com os critérios de avaliação.

Tabela 1: principais características dos estudos selecionados

Artigo	Objetivos	Número de animais	Espécie	Raça	Sexo	Tratamento utilizado	Resultados
Hoeberg E, Sånge A, Saegerman C, Bohlin A, Nostell K, Durie I, Husted L, Öhman A, Jacobsen S, Berg L, Laursen SH, van Galen G, 2022	Avaliar se as concentrações de amilóide sérica A (SAA) na admissão são úteis para detectar sepse e prever o resultado em potros neonatos hospitalizados.	590	Equinos	Pônei, Puro Sangue, Sangue Quente, Trotador	233 fêmeas e 337 machos	ND	As concentrações de SAA foram significativamente maiores em potros sépticos do que em potros não sépticos, e as concentrações aumentaram com o escore de sepse. A SAA em potros apresentou alta especificidade. Uma alta especificidade torna um biomarcador útil para descartar doenças, neste caso, a SAA pode ser usada para descartar sepse. A utilização de biomarcadores para prever o prognóstico é altamente desejável e esse estudo sugere que pode ser utilizada para diagnóstico.
Laurberg M, Saegerman C, Jacobsen S, Berg LC, Laursen SH, Hoeberg E, Sånge EA, van Galen G, 2023	Avaliar lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL) em potros neonatos com sepse e avaliar sua relação com o diagnóstico.	91	Equinos	Pônei, Trotador, Puro Sangue, Sangue Quente	38 fêmeas e 48 machos	ND	As concentrações séricas medianas de NGAL foram significativamente maiores em potros sépticos do que em potros não sépticos. No entanto, as concentrações séricas de NGAL não diferiram entre os subgrupos de gravidade da sepse. As concentrações séricas de NGAL foram significativamente mais baixas nos sobreviventes do que nos não sobreviventes. O NGAL teve desempenho semelhante ao SAA para diagnosticar sepse.
Pusterla N, Magdesian KG, Mapes S, Leutenegger CM, 2006	Determinar a expressão gênica de marcadores moleculares selecionados no sangue de potros saudáveis e doentes.	70	Equinos	ND	ND	ND	Amostras de todos os potros produziram transcrição para todos os marcadores. A expressão de TNF-α e TGF-β foi significativamente menor e a de IL-8 significativamente maior nos grupos doentes não-sépticos e sépticos, em comparação com o grupo saudável. Nenhuma diferença significativa na expressão de IL-1β, IL-6 e PCT foi encontrada entre o grupo saudável e os dois grupos doentes. A expressão de IL-10 foi significativamente maior nos não sobreviventes, em comparação com os sobreviventes. A expressão de IL-10 pode ser um marcador para identificação de potros com prognóstico reservado.
Zabrecky KA, Slovis NM, Constable PD, Taylor SD, 2015	Avaliar se a concentração plasmática de proteína C reativa (p[CRP]) e a concentração de haptoglobina (p[Hp]) são biomarcadores bem estabelecidos na sepse em potros.	119	Equinos	Warmbloods, Puro Sangue, Quarto de Milha, Standardbreds e Árabes	44 fêmeas e 75 machos	ND	O p[Hp] foi menor em potros sépticos do que em potros doentes não sépticos. Nem p[CRP] nem p[Hp] foram preditivos de sobrevivência em potros gravemente doentes. A [PCR] plasmática aumenta com a inflamação em potros neonatos, mas não é indicativa de sepse. Ponto único no tempo, amostragem de admissão de p[CRP] e p[Hp] não parecem ser biomarcadores úteis para sepse em potros.
Borchers A, Magdesian KG, Schenck PA, Kass PH, 2014	Avaliar as concentrações plasmáticas seriadas de arginina vasopressina (AVP) em potros neonatos doentes.	33	Equinos	Quarto de Milha, Árabe, Puro Sangue, Appaloosa, Sangue Quente	ND	ND	A AVP na admissão foi aumentada em potros sépticos em comparação com potros saudáveis e doentes não sépticos. Não houve diferenças significativas entre os grupos nos dias subsequentes. Os não sobreviventes apresentaram concentrações mais elevadas de AVP do que os sobreviventes. As concentrações plasmáticas de AVP são mais altas em potros sépticos na admissão do que em potros saudáveis e doentes não-sépticos. Concentrações plasmáticas precoces mais elevadas de AVP estão associadas ao aumento da mortalidade.

Toth B, Slovis NM, Constable PD, Taylor SD, 2014	Avaliar as concentrações plasmáticas de adrenomedulina (AM) em neonatos gravemente enfermos, comparar a p[AM] em potros neonatais sépticos, doentes não sépticos e saudáveis, e determinar o valor prognóstico para sobrevivência em potros neonatais sépticos.	151	Equinos	Puro Sangue, Quarto de Milha, Standardbreds, Clydesdales, Warmbloods e Árabes	ND	ND	O plasma [AM] não foi significativamente diferente entre potros sépticos e não sépticos doentes, mas potros gravemente doentes aumentaram significativamente em comparação com controles saudáveis. Em potros gravemente doentes, não foi preditivo de sobrevivência. Ele mostra-se promissor como marcador de saúde em potros neonatais, mas ao mesmo tempo aumenta de forma inespecífica durante doenças perinatais e não está necessariamente associado à sepse.
Giordano A, Castagnetti C, Panzani S, Paltrinieri S, Freccero F, Veronesi MC,2015	Definir a concentração sérica endotelina I em potros neonatos saudáveis durante a primeira semana de idade e explorar o papel diagnóstico e prognóstico.	30	Equinos	ND	ND	ND	Os resultados de potros doentes evidenciaram que o papel diagnóstico ou prognóstico do aumento dos níveis de Big ET-1 na admissão (antes de qualquer tratamento médico) parece ser moderado. Além disso, os aumentos do Big ET-1 sérico parecem não estar associados a uma condição específica. Porém, Por outro lado, este estudo relatou que a medição repetida do Big ET-1 durante a hospitalização pode ser útil no monitoramento da evolução da doença.
Borchers A, Wilkins PA, Marsh PM, Axon JE, Read J, Castagnetti C, Pantaleon L, Clark C, Qura'n L, Belgrave R, Schwarzwald C, Levy M, Bedenice D, Saulez MN, Boston RC, 2013.	Avaliar prospectivamente o valor prognóstico da análise sequencial de lactato em potros neonatais gravemente enfermos e com risco de mortalidade.	643	ND	ND	ND	ND	A concentração de lactato sanguíneo é um biomarcador forte e independente usado para prever a mortalidade em potros gravemente doentes. O metabolismo do lactato é prejudicado em potros não sobreviventes e sépticos e [LAC] pode ser utilizado para identificar pacientes com alto risco de mortalidade.
Dembek KA, Hurcombe SD, Stewart AJ, Barr BS, MacGillivray KC, Kinee M, Elam J, Toribio RE, 2016.	Determinar a associação entre hipoperfusão clínica e marcadores endócrinos de perfusão tecidual reduzida em potros normo e hipoperfundidos	182	Equinos	ND	ND	ND	Hiperaldosteronemia e hipervasopressinemia, bem como extremidades hipotérmicas e concentrações aumentadas de albumina são potentes preditores de hipoperfusão em potros hospitalizados.
Wagner B, Ainsworth DM, Freer H. 2013	O ensaio foi utilizado para determinar as concentrações nativas de sCD14 no soro de potros saudáveis e sépticos, no colostro de éguas saudáveis e no plasma de cavalos adultos com obstrução recorrente das vias aéreas.	30	Equinos	Warmblood, Puro Sangue	ND	ND	Os resultados aqui apresentados sugerem que o sCD14 pode se tornar um biomarcador valioso para essas duas doenças em cavalos, embora isso ainda exija estudos adicionais
Borchers A, Wilkins PA, Marsh PM, Axon JE, Read J, Castagnetti C, Pantaleon L, Clark C, Qura'n L, Belgrave R, Trachsel D, Levy M, Bedenice D, Saulez MN, Boston RC, 2012.	Avaliar o resultado global e a associação entre sobrevivência e concentração de L-lactato na admissão pela história periparturiente, queixa apresentada e diagnóstico principal dos médicos veterinários para potros neonatais doentes.	643	Equinos	Puro Sangue, Standardbreds, Warmbloods, Quarter Horses ou Paints, Árabes, Pônei, Raças de tração e Burros	277 fêmeas e 346 machos	ND	A sobrevivência de potros gravemente doentes é boa, mas varia com o periparto, história, queixa apresentada e diagnóstico principal do médico. A concentração de L-lactato na admissão prova a sua utilidade como um valioso biomarcador prognóstico em potros neonatos.

Paltrinieri S, Giordano A, Villani M, Manfrin M, Panzani S, Veronesi MC, 2008	Verificar a influência da idade e do tipo de parto na concentração de PPE e SAA dos potros e investigar seu papel no diagnóstico de sepse neonatal.	34	Equinos	Standardbred	ND	ND	Tanto a concentração de PPE quanto a SAA variam com a idade e o tipo de parto e podem ser úteis para o diagnóstico precoce de septicemia neonatal.

Tabela 2. Pontuação dos artigos de acordo com critérios de avaliação estabelecidos.

Artigos	A	B	C	D
Hoeberg E, Sånge A, Saegerman C, Bohlin A, Nostell K, Durie I, Husted L, Öhman A, Jacobsen S, Berg L, Laursen SH, van Galen G, 2022.	2	2	2	6
Laurberg M, Saegerman C, Jacobsen S, Berg LC, Laursen SH, Hoeberg E, Sånge EA, van Galen G, 2023.	2	2	1	5
Pusterla N, Magdesian KG, Mapes S, Leutenegger CM, 2006.	2	2	1	5
Zabrecky KA, Slovis NM, Constable PD, Taylor SD, 2015.	2	2	1	5
Borchers A, Magdesian KG, Schenck PA, Kass PH, 2014.	2	2	1	5
Toth B, Slovis NM, Constable PD, Taylor SD, 2014.	2	2	1	5
Giordano A, Castagnetti C, Panzani S, Paltrinieri S, Freccero F, Veronesi MC,2015.	2	2	1	5
Borchers A, Wilkins PA, Marsh PM, Axon JE, Read J, Castagnetti C, Pantaleon L, Clark C, Qura'n L, Belgrave R, Schwarzwald C, Levy M, Bedenice D, Saulez MN, Boston RC, 2013.	2	2	2	6
Dembek KA, Hurcombe SD, Stewart AJ, Barr BS, MacGillivray KC, Kinee M, Elam J, Toribio RE, 2016.	2	2	1	5
Wagner B, Ainsworth DM, Freer H. 2013.	2	2	1	5
Borchers A, Wilkins PA, Marsh PM, Axon JE, Read J, Castagnetti C, Pantaleon L, Clark C, Qura'n L, Belgrave R, Trachsel D, Levy M, Bedenice D, Saulez MN, Boston RC, 2012.	2	2	1	5
Paltrinieri S, Giordano A, Villani M, Manfrin M, Panzani S, Veronesi MC, 2008.	2	2	1	5

(A) Artigos que relataram: ≥6 = 2 pontos, <6 = 1 ponto, não informado = 0; (B) Artigos que associaram a presença de biomarcadores no tratamento ou diagnóstico de sepse = 2 pontos, não associaram = 1 ponto, (C) Artigos que utilizaram biomarcadores e melhorou o prognóstico = 2, não melhorou prognóstico = 1 (D)Total

Discussão

Segundo Mackinnon (2011), a sepse se trata de uma resposta inflamatória sistêmica associada a um processo infeccioso confirmado. A sepse resulta de uma falha na resposta imune inata do neonato contra a infecção, levando geralmente a disfunções nos órgãos, hipotensão e infecções localizadas (MAGDESIAN, 2017).

Um terço das mortes em potros durante o período neonatal, incluindo abortos, natimortos e potros que vêm a óbito com menos de 1 dia de vida, ocorre devido a infecções feto-placentárias (BARTON, 2006), visto que a maturação e desenvolvimento fetal, bem como o suprimento das necessidades nutricionais, metabólicas e endócrinas dependem do ambiente intrauterino ao qual o mesmo esteve inserido (ROSSDALE, 2004).

Qualquer deficiência na função e na estrutura placentária pode refletir em déficit no crescimento e maturidade fetal, além de danos na vida pós-natal (WHITWELL, 1980). Alguns fatores podem estar associados ao desenvolvimento de sepse em um neonato e, por isso, devem ser observados. Os fatores relacionados ao momento pré-parto são a lactação prematura, a secreção vaginal, o aparecimento dos sinais de trabalho de parto antes do tempo e as doenças maternas, como cólica e placentite. Durante o trabalho de parto, deve-se observar a duração de cada estágio, a presença de fluidos com aparência anormal e a aspiração do mecônio. Já após o parto, os fatores mais preocupantes são a demora para adotar posição esternal e para amamentação, o comportamento anormal do potro e da égua, e a contaminação do ambiente (FIELDING; MAGDESIAN, 2015). O ambiente em que o neonato se encontra no pós-parto está repleto de microrganismos que podem facilmente ganhar acesso à circulação sanguínea do potro, seja por inalação, ingestão ou por soluções de continuidade. Até mesmo a égua é uma possível fonte de contaminação, seja por contaminação via umbilical ou durante a amamentação e o parto pelo contato com os microrganismos da microbiota natural da égua (PARADIS, 2006)

Alguns fatores maternos como a placentite, a distocia e a separação prematura da placenta podem predispor o neonato a uma infecção. O que ressalta a importância do acompanhamento do parto, a observação da placenta e a avaliação do potro na escala Apgar, e a avaliação da transferência da imunidade passiva. Um

potro que nasce já debilitado é mais suscetível aos fatores ambientais e ao desenvolvimento de infecções (FIELDING; MAGDESIAN, 2015).

O exame clínico feito pelo Médico Veterinário é essencial para observar a presença ou não de sinais associados à sepse e é também a forma mais confiável de reconhecer a afecção. Algumas alterações que podem ser detectadas são articulações edemaciadas, umbigo inflamado, petéquias nas mucosas, baixa temperatura nas extremidades, elevado tempo de preenchimento capilar, baixa frequência em urinar, entre outras (FIELDING; MAGDESIAN, 2015).

O padrão ouro para confirmação do diagnóstico de sepse é a hemocultura que permite a identificação da bactéria presente na corrente sanguínea. No entanto, na rotina veterinária não é possível esperar o resultado da cultura, que leva cerca de 48 a 72 horas, para iniciar o tratamento. A cultura microbiológica apresenta inúmeras limitações, sendo sua principal o tempo necessário para a realização, mas, também, a alta ocorrência de falsos negativos e a dificuldade de isolar alguns patógenos mais fastidiosos ou que precisem de condições bastante específicas para se proliferar (WONG et al., 2018). Portanto, não se deve desconsiderar os resultados negativos pois eles não excluem a presença da sepse.

Potros com suspeita de sepse devem receber terapia com antibióticos de amplo espectro que afetem bactérias gram-positivas e gram-negativas. Fluidoterapia também é necessária, agindo de forma a restaurar a perfusão tecidual. O tratamento com anti-endotoxinas é imprescindível para reverter a endotoxemia. Já a transfusão de plasma é uma boa opção para prover suporte imunológico (MCKINNON, 2011).

Por fim, é necessário garantir o suporte nutricional do potro, podendo ser necessária a nutrição parenteral se ele apresentar perda de reflexo de sucção. Ainda, alguns tratamentos específicos podem vir a ser necessários, como a lavagem de articulações acometidas com fluidos estéreis, oxigenoterapia e utilização tópica de antibióticos em casos de úlcera de córnea (MCKINNON, 2011).

Segundo McKinnon (2011), centros de referência em tratamento neonatal reportaram uma taxa de 50% a 80% de sobrevivência em casos de sepse em potros. O prognóstico de potros acometidos com sepse varia com a severidade do caso e os sinais clínicos manifestados, sendo que o diagnóstico precoce juntamente com o tratamento intensivo aumenta as chances de sobrevivência.

Considerando a importância e necessidade da detecção precoce da sepse neonatal e do estabelecimento de um prognóstico para esses potros, se faz necessária a investigação de marcadores que apresentem alta sensibilidade e facilidade para mensuração na prática clínica. As proteínas de fase aguda compreendem um grande grupo de proteínas que se reduzem (PFA negativas) ou se elevam (PFAs positivas) rapidamente em resposta às infecções ou lesões teciduais, e os níveis geralmente refletem o grau e extensão do processo inflamatório e infeccioso (CHAVATTE et al., 1992), sugerindo que alguns destes mediadores podem ser usados como marcadores precoces do processo séptico.

Alguns estudos sugerem que a amiloide sérica A (HOEBERG, 2022) e a lipocalina (LAURBERG, 2023) associada à gelatinase de neutrófilos ficam maiores em potros sépticos do que em potros não sépticos, no entanto, ela apresenta alta especificidade, sendo assim, se tornam biomarcadores úteis para descartar a doença. Ambos os biomarcadores possuem desempenho semelhante no diagnóstico.

Outro parâmetro a ser utilizado é a interleucina 10, que é considerada um biomarcador para identificação de potros com prognósticos reservados da afecção. Ela foi significativamente maior em não sobreviventes do que nos sobreviventes (PUSTERLA, 2006). Porém, dois biomarcadores que não obtiveram sucesso no diagnóstico precoce da sepse foram a concentração plasmática de proteína C reativa e a haptoglobina, não sendo consideradas preditivas para a enfermidade (ZABRECKY, 2015).

As concentrações plasmáticas precoces mais elevadas de arginina vasopressina AVP estão associadas ao aumento da mortalidade, no entanto podem ser usadas com relevância (BORCHERS, 2014). Já as concentrações plasmáticas de adrenomedulina se mostram promissoras como marcador de saúde em neonatos, mas ao mesmo tempo aumenta de forma inespecífica durante doenças perinatais e não está necessariamente associado a sepse (TOTH, 2014).

As concentrações séricas de endotelina I durante a hospitalização são consideradas úteis no monitoramento da evolução da doença, mesmo que seu aumento não pareça estar associado a uma condição específica (GIORDANO, 2015). O lactato sanguíneo é considerado um biomarcador forte principalmente para prever a mortalidade em potros que estão gravemente afetados, pois o metabolismo dele é afetado em potros não sobreviventes e sépticos (BORCHERS, 2013).

A hiperaldosteronemia e hipervasopressinemia, além das extremidades hipotérmicas e as concentrações aumentadas de albumina são preditores de hipoperfusão em potros acometidos (DEMBEK, 2016). Por fim, a sCD14, embora ainda necessite de mais estudos adicionais, sugere que também seja valiosa para diagnosticar essa enfermidade (WAGNER, 2013).

Ainda são escassos os estudos nessa área, mas os resultados são considerados relevantes, uma vez que a utilização de biomarcadores tem se mostrado muito eficaz no diagnóstico precoce da sepse neonatal equina.

Considerações finais

A sepse neonatal é uma das causas mais comuns de morte em potros, incluindo perdas gestacionais, sendo abortos ou natimortos. O diagnóstico precoce se faz necessário, uma vez que o atraso para o início do tratamento resulta em diminuição da taxa de sobrevivência, além de aumentar os custos. Os sinais clínicos muitas vezes são sutis e inespecíficos como a febre, taquicardia, diarreia, pneumonia, uveíte, dentre outros. O tratamento é com base nos sinais clínicos e de suporte, incluindo antibioticoterapia e fluidoterapia.

Dessa forma, a associação de tratamentos deve ser indicada para a elaboração de uma estratégia terapêutica e deve-se optar pela utilização de recursos diagnósticos como exames laboratoriais, uma vez que os trabalhos na literatura mostram que a utilização de alguns biomarcadores facilita e melhora o prognóstico dessa enfermidade. Ademais, o Médico Veterinário deve ter amplo conhecimento para realizar o diagnóstico preciso e escolher o melhor tratamento, levando em consideração às limitações de materiais disponíveis e a questão financeira do proprietário, sempre considerando a qualidade de vida do paciente.

Referências:

BARR, B.; NIEMAN, N. M. Serum amyloid A as an aid in diagnosing sepsis in equine neonates. **Equine veterinary journal,** v. *54*(5), p. 922–926, 2022.

BORBA, L. A.; NOGUEIRA, C. E. W.; BRUHN, F. R. P.; DA SILVA, G. C.; FEIJÓ, L. S.; CANISSO, I. F.; CURCIO, B. D. R. Peripheral blood markers of sepsis in foals born from mares with experimentally induced ascending placentitis. **The Veterinary record**,, v. *187*(1), p. 29, 2020.

BORBA, L. D. A. Marcadores bioquímicos como preditores de sepse e sobrevivência em potros nascidos de éguas com placentite**. Univerisdade Federal de Pelotas. Faculdade de Veterinária Programa de Pós-Graduação em Veterinária.** 2021

BORCHERS, A.; MAGDESIAN, K. G.; SCHENCK, P. A.; KASS, P. H. Serial plasma vasopressin concentration in healthy and hospitalised neonatal foals. **Equine veterinary journal,** v. *46*(3), p. 306–310, 2014.

BORCHERS, A.; WILKINS, P. A.; MARSH, P. M. AXON, J. E.; READ, J.; CASTAGNETTI, C.; PANTALEON, L.; CLARK, C.; QURAN, L.; BELGRAVE, R.; SCHWARZWALD, C.; LEVY, M.; BEDENICE, D.; SAULEZ, M. N; BOSTON, R. C. Sequential L-lactate concentration in hospitalised equine neonates: A prospective multicentre study. **Equine veterinary journal. Supplement**, v. (45), p. 2–7, 2013.

BORCHERS, A.; WILKINS, P. A.; MARSH, P. M. AXON, J. E.; READ, J.; CASTAGNETTI, C.; PANTALEON, L.; CLARK, C.; QURAN, L.; BELGRAVE, R.; SCHWARZWALD, C.; LEVY, M.; BEDENICE, D.; SAULEZ, M. N; BOSTON, R. C. Association of admission L-lactate concentration in hospitalised equine neonates with presenting complaint, periparturient events, clinical diagnosis and outcome: a prospective multicentre study. **Equine veterinary journal. Supplement**, v. (41), p. 57–63, 2012.

DEMBEK, K. A.; HURCOMBE, S. D.; STEWART, A. J.; BARR, B. S.; MACGILLIVRAY, K. C.; KINEE, M.; ELAM, J.; TORIBIO, R. E. Association of aldosterone and arginine vasopressin concentrations and clinical markers of hypoperfusion in neonatal foals. **Equine veterinary journal,** v. *48*(2), p. 176–181, 2016.

DE ALMEIDA, R. G. H.; MELO, A. L. T.; DOWER, N. M. B.; MOTHEO, T. F. Revisão Sistemática de Septicemia Neonatal Equina: Aspectos Microbianos e Terapêuticos. **Ensaios e Ciência C Biológicas Agrárias e da Saúde**, v. 26(4), p. 390-397, 2022.

GIORDANO, A.; CASTAGNETT, C.; PANZANI, S.; PALTRINIERI, S.; FRECCERO, F.; VERONESI, M. C. Endothelin 1 in healthy foals and in foals affected by neonatal diseases. **Theriogenology,** v. *84*(5), p. 667–673, 2015.

GOLD, J. R.; PERKINS, G. A. ERB, H. N.; AINSWORTH, D. M. Cytokine profiles of peripheral blood mononuclear cells isolated from septic and healthy neonatal foals. **Journal of veterinary internal medicine**, v. *21*(3), p. 482–488, 2007.

HOEBERG, E.; SANGE, A.; SAEGERMAN, C.; BOHLIN, A.; NOSTELL, K.; DURIE, I.; HUSTED, L.; OHMAN, A.; JACOBSEN, S.; BERG, L.; LAURSEN, S. H.; GALEN, G. Serum amyloid A as a marker to detect sepsis and predict outcome in hospitalized neonatal foals. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 36(6), p. 2245-2253, 2022.

KAMR, A. M.; DEMBEK, K. A.; GILSENAN, W.; BOZORGMANESH, R.; HASSAN, H. Y.; ROSOL, T. J.; TORIBIO, R. E. C-terminal telopeptide of type I collagen,

osteocalcin, alkaline phosphatase, and parathyroid hormone in healthy and hospitalized foals. **Domestic animal endocrinology,** v. 72, 2020.

LANCI, A.; MARIELLA, J.; ELLERO, N.; CANISSO, I. F.; DONDI, F.; CASTAGNETTI, C. High-Risk Pregnancy Is Associated With Increased Alpha-Fetoprotein Concentrations in the Amniotic Fluid and Foal Plasma. **Journal of equine veterinary science**, v. *119*, p. 104124, 2022.

LAURBERG, M.; SAEGERMAN, C.; JACOBSEN, S.; BERG, L. C.; LAURSEN, S. H.; HOEBERG, E.; SANGE, E. A.; GALEN, G. Use of admission serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) concentrations as a marker of sepsis and outcome in neonatal foals. **PloS one,** v. 18(5), 2023.

PALTRINIERI, S.; GIORDANO, A.; VILLANI, M.; MANFRIN, M.; PANZANI, S.; VERONESI, M. C. Influence of age and foaling on plasma protein electrophoresis and serum amyloid A and their possible role as markers of equine neonatal septicaemia. **Veterinary journal (London, England)** *v. 176*(3), p. 393–396, 2008.

PUSTERLA, N.; MAGDESIAN, K. G.; MAPES, S.; LEUTENEFFER, C. M. Expression of molecular markers in blood of neonatal foals with sepsis. **American journal of veterinary research**, v. *67*(6), p. 1045–1049, 2006.

RIEGER, M.; KOCHLEUS, C.; TESCHNER, D.; RASCHER, D.; BARTON, A. K.; GEERLOF, A.; KREMMER, E.; SCHMID, M.; HARTMANN, A.; GEHLEN, H. A new ELISA for the quantification of equine procalcitonin in plasma as potential inflammation biomarker in horses. **Analytical and bioanalytical chemistry**, v. *406*(22), p. 5507–5512, 2014.

SLACK, J. A.; MCGUIRK, S. M. ERB, H. N.; LIEN, L.; COOMBS, D.; SEMRAD, S. D.; RISEBERG, A.; MARQUES, F.; DARIEN, B.; FALLON, L.; BURNS, P.; MURAKAMI, M. A.; APPLE, F. S.; PEEK, S. F. Biochemical markers of cardiac injury in normal, surviving septic, or nonsurviving septic neonatal foals. **Journal of veterinary internal medicine**, v. *19*(4), p. 577–580, 2005.

TAYLOR, S.; A review of equine sepsis. **Equine veterinary education**, v.27(2), p. 99–109, 2015.

TOTH, B.; SLOVIS, N. M.; CONSTABLE, P. D.; TAYLOR, S. D. Plasma adrenomedullin concentrations in critically ill neonatal foals. **Journal of veterinary internal medicine,** v. *28*(4), p. 1294–1300, 2014.

WAGNER, B.; AINSWORTH, D. M.; FREER, H. Analysis of soluble CD14 and its use as a biomarker in neonatal foals with septicemia and horses with recurrent airway obstruction. **Veterinary immunology and immunopathology**, v. *155*(1-2), p. 124–128, 2013.

ZABRECKY, K. A.; SLOVIS, N. M.; CONSTABLE, P. D.; TAYLOR, S. D. Plasma C-reactive protein and haptoglobin concentrations in critically ill neonatal

foals. **Journal of veterinary internal medicine**, v. *29*(2), p. 673–677, 2015.

4 CONCLUSÃO

Concluir a realização desse Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) foi uma experiência muito válida, visto que essa enfermidade acomete muitos potros e é a principal causa de morte deles. Os avanços tecnológicos e a inconstante busca por pesquisas para melhorias nos diagnósticos e prognósticos dos animais tem se mostrado muito eficiente. Pude entrar em contato com a literatura e buscar novos meios de me capacitar para a área em que pretendo seguir futuramente.

O estágio e o convívio que tive durante esse tempo agregou muito na minha vida profissional e pessoal, consegui aliar a parte teórica que obtive na graduação juntamente com parte prática.

Minha sugestão para aqueles que irão utilizar este TCC como referência é que busquem sempre se inspirar e estagiar com profissionais que agreguem, que sejam confiáveis, éticos e tenham amor pela profissão. Mas que acima de tudo, sejam humanos com cada paciente. Estejam sempre com a vontade de aprender e superar os obstáculos e desafios. Participem de todas as atividades possíveis, seja em grupo de estudos ou estágios, somente assim se tornarão profissionais de excelência.